# LEVEN EN WERKEN VAN CORNELIS ADRIANUS PEKELHARING

1848 - 1922

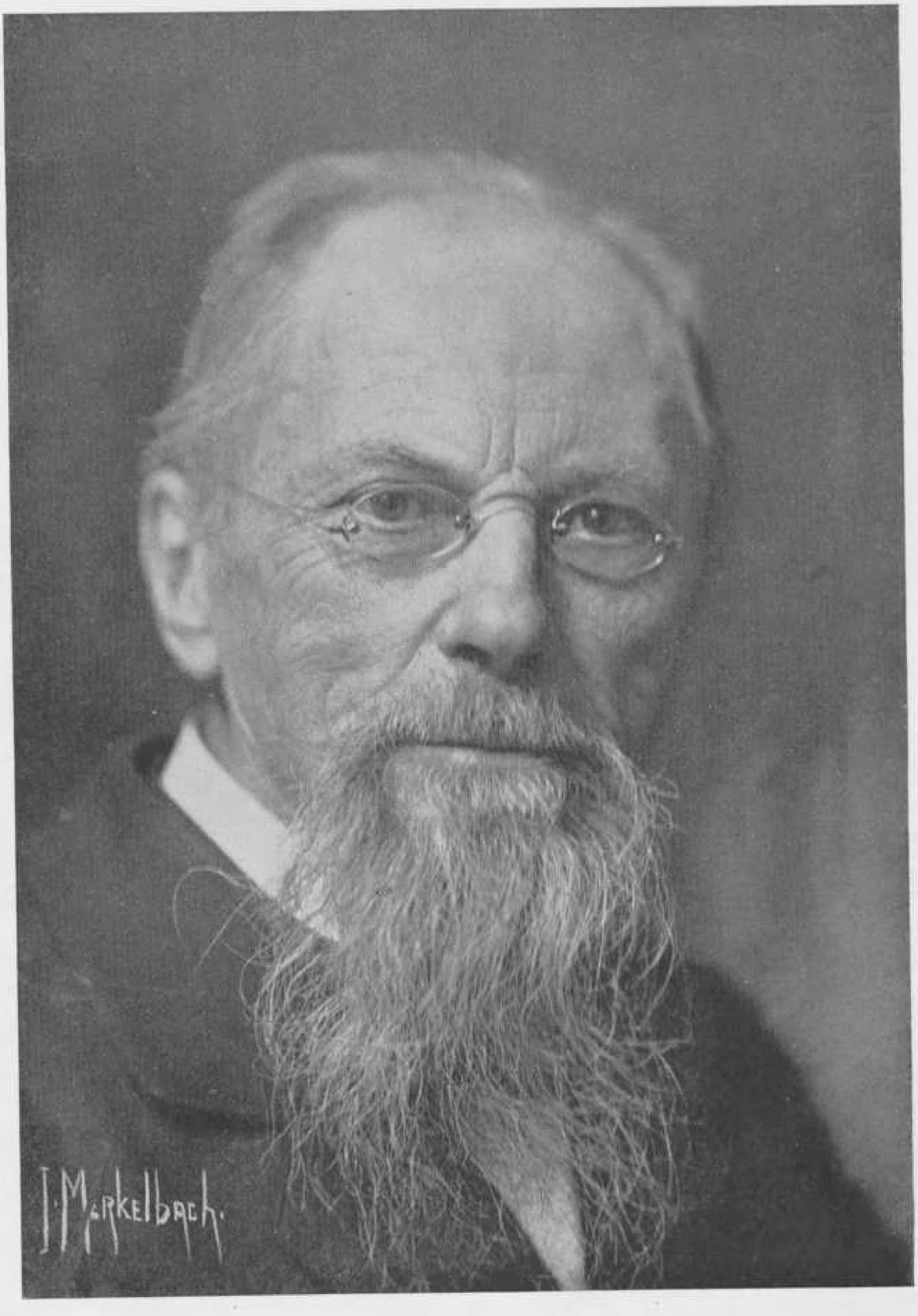
Prof. Dr J. M. Baart de la Faille
Prof. Dr H. G. K. Westenbrink
Prof. P. Nieuwenhuijse

931.C58

HERTZBERGER & Co.
MENNO
MODERNE
BOEKHANDEL
ANTIQUARIAAT
AMSTERDAM
KEIZERSGR. 610

KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK
0492 0853

*Leven en Werken van Cornelis Adrianus Pekelharing*




C. A. Pekelharing

521050

# LEVEN EN WERKEN VAN CORNELIS ADRIANUS PEKELHARING

1848–1922

door

Prof. Dr. J. M. Baart de la Faille
Prof. Dr. H. G. K. Westenbrink
Prof. P. Nieuwenhuijse

1948
UITGEGEVEN TE UTRECHT BIJ N.V. A. OOSTHOEK'S UITGEVERS-MIJ

KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK

## VOORWOORD.

C. A. Pekelharing is in zijn tijd een markante figuur geweest in Nederland, als mensch, als geleerde en als maatschappelijk werker. Het is hem gegaan als zoovele voortreffelijke mannen in ons land. Hun worden bij het terugtreden uit het ambtelijke leven, dan nog eens bij het overlijden, vele redevoeringen en tijdschriftartikelen gewijd. Maar spoedig daarna wordt het stil om hun persoonlijkheid. Een enkele anecdote blijft nog de ronde doen, maar de herinnering vervaagt. Jongeren, die hun plaatsen hebben ingenomen trekken ook de belangstelling tot zich en na enkele tientallen jaren zijn hun voorgangers legendarische persoonlijkheden geworden. Men weet niet meer, hoe zij hebben medegewerkt aan het tot stand komen van onze tegenwoordige wetenschappelijke inzichten, hoe zij hebben medegebouwd aan de huidige maatschappij. Hoeveel rijker zou de Nederlandsche beschavingsgeschiedenis zijn, wanneer wij evenals de Engelschen de traditie kenden, aan iederen gestorven staatsman, geleerde of kunstenaar van eenige beteekenis onmiddellijk na zijn dood een biografie te wijden!

Wij hebben getracht thans, vijf en twintig jaren na zijn dood, juist een eeuw na zijn geboorte, een beeld te ontwerpen van Pekelharing, zooals hij in onze herinnering was blijven voortleven, of zooals hij uit zijn werken voor ons opprees. Dat deze scherpzinnige geleerde, deze stoere werker voor zijn universiteit en voor zijn volk nog niet geheel vergeten is, bleek uit de groote bereidheid, waarmede eenige onzer voornaamste wetenschappelijke organisaties, t.w. het Provinciaal Utrechtsch Genootschap van Kunsten en Wetenschappen, de Hollandsche Maatschappij der Wetenschappen, de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, de Vereeniging „Het Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres", de Vereeniging „Het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde", hun steun aan deze uitgave verleenden. Wij spreken hiervoor gaarne ook te dezer plaatse onzen welgemeenden dank uit.

De Schrijvers.

UTRECHT, Voorjaar 1948.

INHOUD.

DE PERSOON VAN PEKELHARING EN ZIJN LEVENSLOOP
door J. M. Baart de la Faille.

| | | |
|---|---|---|
| Hoofdstuk I. | Inleiding | 3 |
| Hoofdstuk II. | Jeugd te Zaandam | 5 |
| Hoofdstuk III. | Leidsche Scholing als Medicus | 10 |
| Hoofdstuk IV. | Leeraar aan 's Rijks-Veeartsenijschool te Utrecht | 18 |
| Hoofdstuk V. | Hoogleeraar in de Ziektekunde | 22 |
| Hoofdstuk VI. | Figuur in de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst | 34 |
| Hoofdstuk VII. | Overgang naar het Physiologisch Laboratorium van Donders | 39 |
| Hoofdstuk VIII. | Rector Magnificus | 44 |
| Hoofdstuk IX. | Onderzoeker op het gebied der Physiologische Chemie en der Histologie | 48 |
| Hoofdstuk X. | Vijf en twintig jaar hoogleeraar | 61 |
| Hoofdstuk XI. | Veelzijdige maatschappelijke werkzaamheid | 67 |
| Hoofdstuk XII. | Historisch-geneeskundige studies | 75 |
| Hoofdstuk XIII. | De jaren tijdens den Wereldoorlog | 80 |
| Hoofdstuk XIV. | Emeritus Hoogleeraar, doch niet in ruste | 84 |
| Hoofdstuk XV. | Epiloog | 88 |

PEKELHARING EN DE PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
door H. G. K. Westenbrink.

| | | |
|---|---|---|
| Hoofdstuk I. | Het wetenschappelijk milieu | 93 |
| Hoofdstuk II. | De Bloedstolling | 103 |
| Hoofdstuk III. | Spijsvertering | 126 |
| Hoofdstuk IV. | Kreatine en Kreatinine | 146 |
| Hoofdstuk V. | De Voeding | 157 |

PEKELHARING ALS PATHOLOOG EN HISTOLOOG
door P. Nieuwenhuijse.

| | | |
|---|---|---|
| Hoofdstuk I. | Inleiding | 165 |
| Hoofdstuk II. | Beoefenaar der Algemeene Ziektekunde | 172 |
| Hoofdstuk III. | Onderzoekingen over de Pathologie van het zenuwstelsel | 183 |
| Hoofdstuk IV. | Het Onderzoek naar de oorzaak der Beri-Beri | 185 |
| Hoofdstuk V. | De Leer der Phagocytose en de rol van het Lymphoide weefsel | 190 |
| Hoofdstuk VI. | De Rectorale Rede van 1897 | 194 |
| Hoofdstuk VII. | Histologische Onderzoekingen | 196 |
| Hoofdstuk VIII. | Voordrachten over Weefselleer | 201 |
| Hoofdstuk IX. | Pekelharing als leermeester | 206 |
| Bibliographie | | 211 |

## *De Persoon van Pekelharing en zijn Levensloop*

*door*

*J. M. Baart de la Faille*

## HOOFDSTUK I.

### INLEIDING.

In het historische jaar 1848 luidde de geboorteklok van *Cornelis Adrianus Pekelharing*. Te Zaandam aanschouwde hij, de zesde spruit uit het huwelijk van Med. doctor Cornelis Pekelharing en Johanna van Ree, den 19en Juli het levenslicht. Zijn doopceel zou werkelijk niet kunnen worden gelicht: zijne ouders behoorden tot de doopsgezinde gemeente en tot de jaren des onderscheids gekomen, gevoelde Cornelis zich niet geroepen tot eenig Christelijk kerkgenootschap toe te treden. Toch zou hij door zijn levenshouding toonen dat zuivere ethische beginselen bij hem de drijfveer waren van zijn geheele persoonlijkheid. Ze waren hem in het ouderlijk huis als vanzelf sprekend ingegeven, maar de vruchtbare kiembodem was toch zeker zijn aangeboren gevoel voor waarheid, recht en liefde tot den naaste.

Pekelharing was daarbij natuurlijk een kind van zijn tijd, van de negentiende eeuw; hij was van haar een zoon met alle goede eigenschappen van den oud-Hollandschen landaard, door Potgieter geteekend en door Pekelharing zelf meermalen aangehaald, wanneer hij Jan Kordaat stelde tegenover Jan Salie, dien hij verfoeide. Door zijn voorbeeld van eenvoudige plichtsbetrachting, eerlijkheid en onbaatzuchtigheid bij het dienstbaar maken aan de gemeenschap van al zijn groote verstandelijke gaven, heeft hij zich ontelbare vrienden verworven onder oud en jong, heeft hij een grooten invloed uitgeoefend op zijne tijdgenooten, niet het minst op zijne leerlingen. Want hij was de vir integer vitae van Horatius, was de man uit één stuk, tenax propositi, hetzij hij op wetenschappelijk, hetzij op maatschappelijk gebied arbeidde, steeds met hart en ziel. Hij was een goed vaderlander en heeft door zijn nauwe aanraking met Nederlandsch-Indië ook voor onze overzeesche gewesten warme belangstelling gehad. Een en veertig jaren heeft hij het hooger onderwijs gediend als uitnemend

docent, aanvankelijk als leeraar aan de toenmalige Rijks-Veeartsenijschool, weldra als hoogleeraar in de geneeskundige Faculteit der Utrechtsche Universiteit en heeft, zooals in dit boek nader zal blijken, een schat van wetenschap nagelaten.

Bij zijn academische studie te Leiden door den physioloog Heynsius ingewijd in het laboratorium-onderzoek, is hij zijn voorliefde voor physiologische scheikunde getrouw gebleven, zij het ook dat hij belangrijke zijwegen op het gebied der geheele biologie en der pathologie heeft betreden. Ofschoon hij slechts enkele jaren de geneeskundige praktijk te Leiden heeft uitgeoefend, is hij medicus in zijn hart gebleven met volle belangstelling voor de uitoefening van het geneeskundig beroep, waartoe hij ook door zijn afstamming was aangelegd. Zijn levenstaak werd sedert 1878 in de stad Utrecht volbracht, in wier geestelijk leven van destijds hij binnen korten tijd geheel was opgenomen. Hoe kon het anders, of de machtige geest van Donders oefende ook op hem zijn invloed uit en omgekeerd zag de groote Nederlandsche physioloog in den begaafden, ijverigen jongen geleerde Pekelharing een kracht, welke hij voor de wetenschap en het onderwijs in 1881 meende te moeten binden aan de Universiteit. Ruimschoots heeft Pekelharing aan die verwachting van den grootmeester beantwoord en hij heeft in de laatste jaren van zijn leven niet gerust, voordat aan het gevoel zijner dankbaarheid was voldaan door een voor allen zichtbaar getuigenis van nationale erkenning, een standbeeld van Donders te Utrecht.

Met voldoening daarover kon hij het moede hoofd neerleggen, toen zijn lichaamskrachten hem op 74-jarigen leeftijd den 18den September 1922 begaven. Een ontroerende rouwklacht, bovenal in de wetenschappelijke wereld werd geuit, toen de levensdraad van Pekelharing was afgesneden. Zijn werken zijn echter blijven voortleven en een jonger geslacht moge na vijf en twintig jaren zich aangetrokken gevoelen Pekelharing te zien herleven in de lijst van zijn tijd.

## HOOFDSTUK II.

## JEUGD TE ZAANDAM.

Zaandam was van ouds niet een der middeleeuwsche steden van Holland, doch werd in iets latere tijden het beginpunt van de woonstreek aan weerskanten van den Zaanstroom, waar weldra de windmolens niet te tellen waren en waar de stoere, landelijke bevolking te midden van veel water op een drassigen bodem aldaar passende takken van industrie in het leven had geroepen, welke in veel latere jaren een bloeiend Nederlandsch centrum van volkswelvaart zouden vormen.

Het geslacht Haringh behoorde daar thuis, was in de zeventiende eeuw betrokken bij de olieslagerijen, terwijl een der leden, Jilles, des zomers op de Groenlandsche walvischvaart voer en ter onderscheiding van Arijs, zijn broer, Pekelharingh werd genoemd, daarna de familienaam van dien tak.

Door achteruitgang van zaken in den Franschen tijd ging de oudste zoon van Cornelis Dirkzoon Pekelharing, weder Dirk genoemd, niet in den handel, maar in de studie van plattelandsheelmeester en aldus veranderde de traditie van het geslacht in andere richting.

In het nijvere Zaandam stond dus 19 Juli 1848 de wieg van den jong geborene, Cornelis Adrianus en wel in het doctorshuis, gelegen aan de westzijde van de Voorzaan, een kapitaal ouderwetsch, in 1707 van steen opgetrokken pand te midden van houten huizen. Er was daarbij blijkens een nog bewaarden gevelsteen een scheepstimmerwerf gevestigd geweest, later in een glooienden tuin herschapen. Cornelis, meestal Kees genoemd, zou er een gelukkige jeugd doorbrengen in het groeiend gezin, ten slotte

bestaande uit éene dochter en zes zonen, waarvan hij de middelste in leeftijd was. De aanleg, het genotype, moge voor den verderen levensloop van iemand van overwegende beteekenis zijn, de omgeving, waarin de jongeling opgroeit en zich geestelijk ontwikkelt, is een niet te onderschatten factor in het wezen van den man. Zijn ouders hebben ongetwijfeld op hun jongen door een zorgvuldige opvoeding grooten invloed gehad. Zijn vader was een geneesheer van den ouden stempel, geleerd, doch zonder uitgesproken wetenschappelijke neigingen, zich geheel wijdend aan de zorg voor de zieken in zijn uitgebreide praktijk, welke lichamelijk veel van hem eischte. Steeds op zijn post, zonder vacantie of bepaalde ontspanning in zijn woonplaats, achtte hij het zijn onverstoorbare plicht, zijn patienten zeer geregeld te bezoeken en hun de passende medicamenten voor te schrijven. Van den stand der geneeskunst dier dagen hield hij zich door de tijdschriften op de hoogte en Amsterdam met den medischen staf van het Athenaeum illustre, waar hij gestudeerd had, was nabij. In zijn jonge jaren had hij op aanraden van Prof. Van der Breggen een geschrift over de leer der smetstoffen van den hoogleeraar Naumann te Bonn vertaald ten behoeve van plattelandsgeneesheeren, die niet voldoende talen kenden; het was in de eerste helft der negentiende eeuw. Zijn dissertatie, voor den Senaat der Utrechtsche hoogeschool in 1837 verdedigd, had tot titel: „De effluviis paludosis", handelende over het miasma der moerassen, waaraan groote beteekenis werd toegekend.

Cornelis' Moeder was een verstandige, practische huisvrouw, geheel haar groot gezin toegewijd, zonder eenige verpoozing dan een „kransje" met enkele vriendinnen en een familiebezoek te Wormerveer of te Koog aan de Zaan. Zij was een echte Zaanlandsche dochter van den plattelandsheelmeester Baltus van Ree te Oost-Zaandam, bij wien Dr. Pekelharing aanvankelijk in de leer was geweest, toen hij zich voorstelde gewoon plattelands-geneesheer te worden evenals zijn vader, Dirk, te 's-Graveland was, dus voordat hij van dezen de toestemming had gekregen, te Amsterdam in de medicijnen te gaan studeeren. Hij had in het huis van zijn eersten leermeester diens jongste dochter Johanna leeren kennen, met wie hij in 1840 is gehuwd. Zijn vrouw wist dus, wat de praktijk van een dokter ten plattelande beteekende in dien tijd met slechte vervoermiddelen en slechte wegen in het Zaanlandsche waterland.

In hun gezin werd eenvoudig geleefd en hard gewerkt om hun kinderen een degelijke opvoeding te kunnen geven en de zoons, zoodra zij daarvoor rijp waren, te kunnen laten studeeren. De lagere school en het onderwijs, dat voorbereidde tot een academische studie, waren in een stad als Zaandam op hoogst eenvoudigen voet ingericht, doch voldoende om in het leven te slagen. Het kwam slechts aan op den leerling en voornamelijk hierop, of deze doorzettingsvermogen en inzicht genoeg bezat om door studie zelf zich eigen te maken, wat aan de hulpmiddelen van het onderwijs ontbrak. Het voortgezet lager onderwijs, de zoogenaamde Fransche school van den Heer Fortanier, later van den Heer Eijkman en het onderricht van Dr. Jacob Roos in de daaraan aansluitende Latijnsche school hebben aldaar eenige latere hoogleeraren van naam voor hun studentenloopbaan gereed gemaakt. Zoo ook Cornelis Pekelharing, die op zijn zeventiende jaar met glans het admissie-examen voor de hoogeschool aflegde in oude en nieuwe talen, en in de wiskunde zoover was gevorderd, dat hij op dezen grondslag zijn geheele leven met vrucht kon werken en te recht een beschaafd man van algemeene ontwikkeling mocht heeten.

Cornelis was bestemd om, evenals zijn oudere broeder Baltus, de toekomstige hoogleeraar in de staatswetenschappen te Delft, te gaan studeeren te Leiden, maar zijn vader achtte hem in 1865 daartoe nog te jong, zoodat hij eerst in 1866 aldaar als student aankwam. Intusschen had hij een jaar thuis ijverig gewerkt in natuur- en scheikunde en in biologie. Tevens groeide zijn zelfstandigheid van oordeel en vastheid van karakter door omgang met zijn eigen vrienden en met oudere vrienden des huizes. Ofschoon dat doktersgezin noch een politiek, noch een religieus of literair brandpunt was, werden er de vragen des tijds, welke omstreeks het jaar 1865 aan de orde waren, ijverig besproken en de vooruitstrevende zoon Baltus die te Leiden had gestudeerd, zal daartoe zeker het zijne hebben bijgedragen. Wat de politieke gezindheid betreft: Vader Pekelharing was opgevoed te 's-Graveland, waar de oude Amsterdamsche regententradities aan de samenleving een zekeren aristocratische tint verleenden. Zijne vrouw daarentegen stamde uit de Keezen-familie der Van Ree's en in Zaanland heerschte een meer democratische geest. In het godsdienstige behoorde het geslacht Pekelharing van ouds tot de verdraagzame, rustige doopsgezinden en Johanna van Ree, hoe-

wel van huis uit Nederduitsch Hervormd, gevoelde zich weinig tot de streng calvinistische leer aangetrokken. Daarentegen drongen in de jaren zestig ook de opvattingen der moderne richting in de theologie door tot het meer ontwikkeld volksdeel, zoodat theologische gesprekken in den huiselijken kring van Dr. Pekelharing stellig zullen zijn gehouden, te meer omdat de oudste zoon, Dirk, die te Amsterdam had gestudeerd, predikant bij een Doopsgezinde gemeente in Friesland was geworden. Cornelis, hoewel hij ook de catechisatie van den mennisten dominee had bezocht, kon niet het geloof zijner vaderen deelen en hield zich zijn geheele leven afzijdig van de kerk. Toch was hij haar niet vijandig gezind en zijn hartstochtlijke liefde voor natuurwetenschappen heeft hem nooit tot materialist gemaakt.

Wat de literaire smaak en ontwikkeling betreft, deze beperkte zich waarschijnlijk tot de vaderlandsche literatuur van het midden der negentiende eeuw, doch te Leiden, het paradijs van letterkunde, zal de gezichtskring van den jongen Pekelharing zich hebben verruimd. Ook de muziek leerde hij daar waardeeren. Hoewel hij op lateren leeftijd niet ongevoelig was voor de producten van schilderkunst en plastische kunst en op zijn reizen de kunstwerken bewonderde, welke hij op zijn weg ontmoette, is hij niet een echte kunstminnaar geworden en zocht hij op zijn ontspanningsreizen bij voorkeur de levende natuur op, waarvan hij genoot, niet het minst, toen hij in Nederlandsch-Indië vertoefde.

Zoowel voor jongens, als voor meisjes, namen de lichamelijke opvoeding en oefening in Pekelharing's jeugd nog een zeer geringe plaats in; het gymnastiekonderwijs op de lagere scholen was nog pas in wording, stond althans te Zaandam nog niet op het programma. Aan rek en ringen in den tuin van het doktershuis oefenden de zoons zich zelf. Van eenige sport was nauwelijks sprake; waarschijnlijk werden in een bootje op de Zaan de roeispanen eens ter hand genomen, maar zelfs zwemmen was niet dan ter sluiks in dat waterland geoorloofd. Alleen in den winter werd van het water geprofiteerd voor genoegen, als het ijs gelegenheid bood tot schaatsenrijden. In de andere jaargetijden was wandelen op Zondag de eenige lichamelijke ontspanning; de kale rechte wegen langs de Zaan boden echter weinig variatie. Zulk een grootendeels zittend schoolleven was niet bepaald bevorderlijk voor het opgroeien van een lichamelijk krachtig ras en Kees Pekelharing versterkte dien indruk. Een stoornis in zijn

Fig. 1. Geboortehuis van Pekelharing te Zaandam

gezichtsvermogen, welke hem een tijd lang in zijn werk belemmerde, droeg er ook niet toe bij, dat wij hem, hoewel overigens gezond, ons als een sportief type hebben voor te stellen. Reeds betrekkelijk vroeg een bril behoevend, bleken niettemin zijn oogen later scherp te zien bij een groote opmerkingsgave. Dat heeft hij als anatoom en als microscopist wel voldoende bewezen.

## HOOFDSTUK III.

### LEIDSCHE SCHOLING ALS MEDICUS.

Aldus te Zaandam voorbereid tot de academische studie zijner keuze, de geneeskunde, vertrok de achttienjarige in September 1866 naar Leiden, werd er als alumnus van 's lands eerste hoogeschool en als lid van het Leidsche studentencorps ingeschreven. Hij heeft in het zestal jaren dat volgde, van de gelegenheid, zich veelzijdig te ontwikkelen ruimschoots geprofiteerd. Wel was zijn beurs wat schraal en moest hij zuinig zijn, wat hij dan ook plichtmatig deed; in het corpsleven nam hij een bescheiden plaats in en hij was niet een studententype van Klikspaan. Hij woonde niet, zooals later, aan de Breedstraat, maar aan de Groenhazengracht. Aan lust tot gezelligen omgang met medestudenten ontbrak het hem niet en met zijn clubgenooten Van Rhijn, Campert en Lamping heeft hij volop van de studentenvrijheid genoten. Om zijn opgewektheid en meedeelzaamheid, maar vooral om zijn andere karaktereigenschappen stond hij bij zijn tijdgenooten in aanzien. Zijn eigenlijke studie, eerst in de wis- en natuurkundige, daarna in de geneeskundige faculteit, verliep zoo vlot, als zijn ouders maar konden wenschen. Na twee jaar was hij candidaat in de philosophie, voorheen een niet ongewoon begin van de medische studie; twee jaar later candidaat in de geneeskunde na afgelegde examens met den hoogsten graad, en vervolgens binnen twee jaren doctorandus. De geneeskunst was in die dagen spoedig te overzien en de heelkunde was veel minder omvangrijk dan thans.

Wie zijn de leermeesters van Pekelharing daarbij geweest en hoe waren destijds de omstandigheden te Leiden, waaronder de student in de geneeskunde zijn opleiding ontving en voltooide voor zijn beroep als arts? Het jaar 1865 was in dat opzicht een belangrijk keerpunt voor de aankomende medische generatie. De in dat jaar na eindelooze voorbereiding tot stand gekomen wet-

geving onder Thorbecke beoogde, dat er in de toekomst zou zijn éénheid van stand onder de practizeerende geneeskundigen, éénheid van bevoegdheid en éénheid in de eischen van practische bekwaamheid aan hen, die door een commissie tot arts zouden worden bevorderd, waar en hoe zij hun opleiding ook hadden gehad. Deze laatste toevoeging was nog een overblijfsel van de verschillende mogelijkheden, waardoor men zich een der graden van bevoegdheid tot een bepaald gedeelte der geneeskundige praktijk had kunnen verwerven, zooals de individueele leerschool bij een practicus, of een klinische school, of de militaire geneeskundige school te Utrecht of wel de hoogeschool. Feitelijk is de opleiding tot arts na 1865 uitsluitend in handen gekomen van de faculteiten der universiteiten en de staatscommissie voor het examen is na geleidelijken overgang weder afgeschaft, toen in 1921 de bevoegdheid tot het afnemen der arts-examens aan de Faculteiten werd toegekend.

Pekelharing beleefde in 1866 dus een nieuwe orde van zaken, welke aan den ouden toestand, toen aan de promotie de effectus civilis was verbonden, zich nog moest aanpassen. In de studie der theoretische vakken was verandering dan ook niet merkbaar voor hen, die de oude academische examens hadden af te leggen om tot de promotie te worden toegelaten. Breed was de grondslag voor hen, die verkozen eerst het geheele candidaats-examen in de philosophie af te leggen boven het groot mathesis- en het propaedeutisch examen, welk laatste de physica, de chemie, de zoölogie en de botanie omvatte. Op beide wijzen werd men overgedragen aan de medische faculteit. Pekelharing verkoos den breeden weg te begaan; naast de hoogere wiskunde heeft hij zelfs van de astronomie de grondslagen hooren uiteenzetten door de ster der Faculteit Prof. F. Kaiser. Of hij met zijn vooruitstrevenden kritischen aard niet eens teleurstellingen zal hebben ondervonden?

De hoogleeraar in de natuurkunde P. L. Rijke had een gevestigden naam als experimentator en in de studentenalmanak een goede pers. Dat kan niet worden gezegd van zijn ambtgenoot, die de scheikunde doceerde, Prof. A. H. van der Boon Mesch, van wien in de almanak woordelijk werd getuigd, dat „bij hem geen vooruitgang in de wetenschap viel te bespeuren". Het onderwijs in de zoölogie van den ouden Prof. J. van der Hoeven en dat van den botanicus Prof. W. F. R. Suringar gaf een volledige systema-

tiek van het dieren- en plantenrijk met het beroemde museum van natuurlijke historie en met den grooten hortus als hulpmiddelen bij de studie. Van experimenteel biologisch onderzoek in een daartoe ingericht laboratorium was nog geen sprake in dien tijd; hoogstens werd bij de botanie wat gemikroskopiseerd en de planten-physiologie werd bij het college „stiefmoederlijk bedeeld". Pekelharing zal zijn latere voorliefde voor scheikunde niet hebben ontvangen van zijn eersten leermeester, hoewel volgens de series lectionum deze sedert 1870 ook een college in „physiologische chemie" gaf.

Hoe het zij, hij zou de schade genoeg inhalen, toen hij in de gelegenheid kwam de lessen te volgen van den hoogleeraar in de physiologie A. Heynsius en practisch te werken in diens laboratorium. De laatste, die leerling van Gerrit Jan Mulder te Utrecht was geweest en te Amsterdam de physiologie had gedoceerd, droeg de chemische zijde van zijn wetenschap een warm hart toe. Evenals aan de zuster-hoogescholen van Utrecht en Groningen was de anatomie van ouds het voornaamste leervak, dat de aanstaande medicinae candidatus ijverig had te beoefenen. De physiologie werd door denzelfden hoogleeraar in de tweede plaats onderwezen, hoewel de groote Duitsche physioloog Johannes Müller de zelfstandigheid dier wetenschap reeds lang krachtig voor haar had opgeëischt en onze landgenoot Moleschott reeds in 1848 tegen de achterlijkheid dien aangaande in ons land had gefulmineerd. Donders was in laatst genoemd jaar wel extraordinarius in de Utrechtsche Faculteit geworden, doch formeel niet voor de physiologie, welke opdracht hij officiëel eerst in 1862 kreeg na het overlijden van den ordinarius voor anatomie-physiologie Schroeder van der Kolk. De in 1850 te Leiden nieuw benoemde hoogleeraar H. J. Halbertsma had ook als hoofdvak anatomie en eerst na diens dood in 1866 achtte de Regeering den tijd rijp afzonderlijk voor de physiologie ook te Leiden een leerstoel op te richten, hetgeen te Groningen reeds in 1851 door de benoeming van Prof. I. van Deen was geschied.

Heynsius dan, om op hem terug te komen, was aan het Athenaeum illustre als lector verbonden geweest en had te Amsterdam ook een eigen laboratorium voor de physiologie gekregen, zoodat hij daarop te Leiden ook aanspraak kon maken. Als onderdeel der physiologie had zich vooral door Donders de weefselleer een plaats veroverd en dus werd ook de histologie door

Heynsius in zijn laboratorium, voorzien van de beste mikroskopen, ijverig beoefend. Uitbundig is de lof, welke in de opeenvolgende Leidsche studentenalmanakken van het jaar 1867 af wordt toegezwaaid aan het demonstratief onderwijs en niet het minst aan het practisch werken in het laboratorium van Heynsius. Het is den studenten een openbaring, naast verouderde gedicteerde colleges, welke zij elders hadden te volgen. Onvoldoende voorbereid in de scheikunde, verzoeken zij den professor in 1868 nog een afzonderlijk college aan de physiologische chemie te willen wijden. De jonge extraordinarius Prof. T. Zaayer, die in 1866 zijn leermeester Halbertsma was opgevolgd in de anatomie, kon, ofschoon hij van ijver blaakte en weldra afzonderlijke colleges voor embryologie en mikroskopische anatomie aankondigde, met Heynsius niet wedijveren in de demonstratie van mikroskopische praeparaten, zooals hem werd voorgehouden door de studenten, en het gewone anatomisch studiemateriaal bleef schaarsch in de snijkamer.

Naast de genoemde hoofdvakken had de jeugdige medische student natuurlijk zijn aandacht te wijden aan de pharmacognosie en de haar toebehoorende kast der simplicia als voorbereiding tot de geneesmiddelenleer en hare toepassing, ook wel materies medica genoemd. Dat was het terrein van den klinicus Prof. G. C. B. Suringar. Dan was er nog een weinig omlijnd vak, hetwelk als algemeene pathologie, de leer der ziekten, welke laatste in een uitvoerig college aan de candidaten placht te worden voorgedragen volgens het schema der handboeken over interne geneeskunde door een hoogleeraar, aan wien dat theoretisch onderwijs, met sterk historischen inslag, was opgedragen. De algemeene pathologie dan, was van ouds beschouwend over ziekte en haar verschijnselen, zooals ontsteking, koorts, bloedvergiftiging, sprak wel van aangeboren misvormingen en gezwellen, maar was nog alles behalve cellulairpathologie van Virchow of de voorlooper van de experimenteele pathologie van diens leerling Cohnheim. Een van de beide hoogleeraren, aan wie het onderwijs in de pathologie was opgedragen, had dus tot taak, den aanstaanden candidaat wegwijs te maken, mede opdat deze later de geijkte terminologie bij de klinische colleges zou verstaan. In 1862 was te Leiden benoemd tot hoogleeraar in de pathologie Dr. J. M. Schrant, die de nieuwe richting van Virchow was toegedaan en het mikroskoop wist te hanteeren, getuige zijn zoeken naar

elastische vezelen in het sputum van teringlijders. Die verdienstelijke man was echter reeds in 1864 aan typhus bezweken en werd opgevolgd door Dr. J. C. G. Evers, practizeerend geneesheer te 's-Gravenhage, die blijkens zijn inaugureele rede de beoefening der geneeskunde vooral van den kant der ervaring aan het ziekbed wilde zien opgevat, hoewel hij met nadruk verklaarde volstrekt niet afkerig te zijn van de nieuwere anatomisch-physiologische richting. Ongetwijfeld zal hij dan ook niet een te verouderd beeld van de algemeene pathologie aan zijn jonge toehoorders hebben voorgehouden. Of de physiologische pathologie in wording daarbij altijd voldoende tot haar recht is gekomen? Pekelharing althans heeft het nodig geoordeeld in zijn latere inaugureele rede als hoogleeraar in het bijzonder te spreken over de waarde der physiologie voor den beoefenaar der ziektekunde.

Zoo zijn wij dan van zelf genaderd tot het Academisch Ziekenhuis aan de Oude Vest, waar de candidaat Pekelharing zijn eigenlijke vorming als geneesheer moest ontvangen. Het gebouw, vóór 1817 het Waalsche weeshuis, bood te weinig ruimte voor het opnemen van zieken, de hulpmiddelen voor hun onderzoek waren gering, alles was totaal gebrekkig en verouderd, toen Pekelharing er in 1870 zijn intrede deed. Het nieuwe Rijks-nosocomium, waarnaar al zoo lang reikhalzend werd uitgezien, was nu in aanbouw, maar wachtte op voltooiing en in gebruikstelling, welke laatste niet voor het eind 1872 plaats vond. Pekelharing heeft het voor dien tijd royaal ontworpen gebouw als student niet in gebruik gezien, noch heeft hij er het vernieuwde klinische onderwijs in de inwendige geneeskunde van Prof. G. D. L. Huet en Prof. S. S. Rosenstein genoten. Zijne leermeesters waren de oude Prof. G. C. B. Suringar, in 1872 afgetreden, en Prof. J. C. G. Evers, die in 1872 zijn ontslag nam. Beide waren geroutineerde practici, die aan het ziekbed den studenten „vele nuttige raadgevingen meedeelden omtrent de juiste en voorzichtige behandeling hunner lijders." Prof. Evers trachtte ook door het instellen eener ware polikliniek, dus door het bezoek aan en behandeling van patiënten in de stad, tegemoet te komen aan het gebrek aan bedden in het oude ziekenhuis en was bij zijn leerlingen bemind. Maar de physische diagnostiek van Traube te Berlijn en de chemische diagnostiek van Stokvis te Amsterdam kwamen bij het onderzoek van patiënten te weinig tot haar recht. De physiologische verklaring van ziekteverschijnselen werd nog te zeer gemist en de pathologische

anatomie, welke de contrôle moest leveren op de diagnoses der ziektegevallen, nam onder den extraordinarius, Prof. J. A. Bogaard, nog een bescheiden plaats in en kwam in het dagrooster het laatst aan de beurt. Daarentegen werd het onderwijs in de verloskunde door Prof. A. E. Simon Thomas algemeen zeer gewaardeerd, mede door diens organiseeren van een polikliniek. Ook was de nieuw benoemde hoogleeraar D. Doyer als ophthalmoloog zeer welkom ter completeering van het onderwijs in de chirurgie onder Prof. M. Polano, die de heelkundige kliniek, door de slechte gezondheid van zijn voorganger Prof. F. W. Krieger eenigszins verwaarloosd, nieuw leven had ingeblazen o.a. door stoutmoedige operaties in deze vóór-antiseptische aera.

Is het te verwonderen, dat Pekelharing met zijn natuurwetenschappelijken zin zich meer aangetrokken gevoelde tot het physiologisch laboratorium van Heynsius met diens exacte methoden van waarneming en scherpe conclusies, dan tot de meer bespiegelende en onzekere behandelingswijzen bij patiënten, toen het besmettingsgevaar nog groot was en de besmettingsleer nog een mystiek waas vertoonde? De candidaat Pekelharing werd waardig gekeurd in 1871 Dr. Th. Place op te volgen als assistent in het laboratorium van Prof. Heynsius, toen de eerste tot hoogleeraar in de physiologie aan het Athenaeum te Amsterdam was benoemd. De studentenalmanak van 1872 zegt, dat men met de keuze van den med. cand. C. A. Pekelharing was ingenomen en dat enkele studenten, die de scherpe kritiek van den hoogleeraar Heynsius bij het practisch werk wel eens vreesden, zich liever tot den assistent wendden, om te worden ingelicht, waaraan deze met welwillendheid gevolg gaf.

Intusschen viel hem de gradus ad Parnassum in den voorzomer van 1872, toen hij het doctorale examen deed, niet moeilijk en nu meende hij het staats-examen te kunnen wagen, dat ditmaal in het Binnengasthuis te Amsterdam werd afgenomen en nog niet, zoals later, in een eerste en tweede gedeelte was gesplitst. Hij slaagde na een week van kwelling; men fluisterde wel eens, dat een zekere animositeit onder de klinische examinatoren, van verschillende herkomst, aan het wikken en wegen van de practische bekwaamheden der aanstaande artsen niet te miskennen viel bij het examen. Hij slaagde, maar verklaarde in later jaren bek-af te zijn geweest aan het eind. In de daarop volgende zomervacantie wist hij niet beter te doen dan zijn vader zijn diensten aan te

bieden als waarnemer van diens praktijk te Zaandam, opdat deze eens een buitenlandsch reisje voor zijn genoegen zou kunnen maken, het eerste en het laatste in diens leven; hij stierf reeds in Januari 1873.

De omgang van den jongen arts met patiënten bleek een succes en hij was dan ook voornemens zich te Leiden te vestigen als geneesheer, doch hij wilde voorloopig tegelijk assistent bij de physiologie blijven en een proefschrift bewerken in het laboratorium. Voor iemand van zijn beproefde werkkracht bleek dat alles mogelijk, doch er was een nieuwe factor bijgekomen, welke hem tevens in de praktijk dreef. De belooning, welke het Rijk hem toekende als „adjutor in museo physiologico" zou hem zeker niet veroorloofd hebben alleen daarop te huwen, na zich in 1872 verloofd te hebben met de zuster van zijn clubgenoot Dr. J. Campert, die hij te Zutphen en later te Zaandam, waar zij kwam logeeren, nader had leeren kennen. Willemine Geertruida Campert is hem een beste vrouw geworden den 14en Juli 1873 en ofschoon niet geleerd, is zij hem tot een grooten dagelijkschen steun geweest met haar gezond verstand en natuurlijke vroolijkheid, niet het minst in de moeilijke jaren van zijn opkomst. Zij heeft hem vijf kinderen geschonken, die den volwassen leeftijd hebben bereikt.

Zijn naam als practizeerend arts was spoedig te Leiden gevestigd en zijn naam als wetenschappelijk onderzoeker werd weldra genoemd, toen hij zijn dissertatie: „Over ureum bepaling in bloed en weefsels" den 18en Mei 1874 had verdedigd en met den eersten graad tot medicinae doctor was gepromoveerd. Er verscheen daarvan in twee tijdschriften een verkorte Fransche en een Duitsche vertaling. In elk geval: dit nauwkeurig en kritisch werk heeft de aandacht getrokken, zooals later zal blijken. Heynsius schijnt van Dr. Pekelharing's werk te hebben getuigd: „een dissertatie, zelfstandig bewerkt en in den juisten vorm gegoten, zooals de promotor zelden beleeft."
Hij bleef voorloopig, tot 1876 diens assistent, maar de particuliere praktijk nam snel toe en deze was niet gemakkelijk te vereenigen met geregeld wetenschappelijk werk in het laboratorium.

Hoewel hij financiëel betere dagen beleefde, dan hij te voren had gekend, en hij van de zijde zijner patiënten groot vertrouwen als geneesheer genoot, bevredigde hem de huispraktijk toch niet; bovendien drukte hem dikwijls zeer zijn verantwoordelijkheid als arts tegenover ernstige patiënten. Hij moest bij het stellen zijner

Fig. 2. Prof. A. Heynsius te Leiden

Fig 3. Dr. C. A. Pekelharing te Leiden

diagnoses en het geven zijner therapeutische voorschriften werken met te veel onbekende gegevens in zijn logischen gedachtengang. De physiologische pathologie liet nog te vaak in den steek en hij haakte er naar zelf vraagstukken op te lossen door het experiment.

Zijn dissertatie had ook te Utrecht de aandacht getrokken en toen men aldaar aan 's Rijks-Veeartsenijschool in October 1877 een opvolger zocht van Dr. Th. H. MacGillavry, die het onderwijs gaf in de physiologie en pathologische anatomie, viel de keuze op Pekelharing, waaraan het oordeel van de physiologen Donders en Heynsius, wel niet vreemd zal zijn geweest. Hij werd door de Regeering benoemd in November 1877 en meende zijn roeping te moeten volgen. Dus naar Utrecht in een nieuwen werkkring en in een hem nieuwe omgeving.

## HOOFDSTUK IV.

### LEERAAR AAN 's RIJKS-VEEARTSENIJSCHOOL TE UTRECHT.

De stad Utrecht was in de jaren zestig en zeventig der vorige eeuw het type van een deftige woonplaats met veel traditie, een zestig duizend inwoners tellende, waar de pols van het economisch opbloeiend Nederland nog maar flauw klopte. De handel en de industrie namen er in tegenstelling met vroegere eeuwen slechts een ondergeschikte plaats in. Utrecht was echter juist in die jaren het centrum van het nieuwe spoorwegverkeer geworden; ook de scheepvaartverbindingen zouden weldra worden verbeterd, zoodat op de toekomst mocht worden gerekend. Utrecht, de stad waar de Unie tot stand kwam, nog vol van historische herinneringen en oude instellingen, was toen officiëel aangewezen voor centrale inrichtingen van het Rijk, zooals de Munt, de Veeartsenijschool, het voornaamste Militair Hospitaal, hoewel dit sedert 1868 niet meer de Kweekschool voor militaire geneeskundigen herbergde; zij was ook als vooruitgeschoven post van de Nieuwe Hollandsche Waterlinie een belangrijke garnizoensplaats. De oude bisschopstad, waar sedert 1853 weder een aartsbisschop zetelde, was nog een steunpunt der Nederduitsche Hervormde Kerk gebleven. Haar grootste beteekenis ontleende zij nog altijd aan haar hoogeschool, welke gelukkig voor haar bij de debatten over de hervorming van het universitair onderwijs in ons land behouden was gebleven en hoop gaf te zullen worden verjongd en te worden gebracht op de hoogte van den tijd. Intusschen mocht dankbaar worden erkend, dat een figuur als Donders, die er bovendien kort tevoren zijn Nederlandsch Gasthuis voor ooglijders had gesticht, een krachtige steunpilaar was van de universiteit, ja een steunpilaar van het geheele intellectueele leven in de stad, waar ook een Beets, Buys Ballot, Harting en Opzoomer hun licht lieten schijnen. De muziek werd er in groote eere gehouden. Utrecht

was inderdaad een centrum van kunsten en wetenschappen, al was de tempel, welke de stedelijke overheid in 1840 voor haar had gebouwd op de plaats van de Romaansche Mariakerk nuchter en strak uitgevallen, en al werden de oude monumenten er nauwelijks voor ondergang behoed. Een representatief universiteitsgebouw werd nog gemist.

Wij noemden daar 's Rijks-Veeartsenijschool. Deze belangrijke instelling van onderwijs, in 1819 door Koning Willem I gesticht, welke in de korte periode van 1918—1926 als Veeartsenijkundige Hoogeschool heeft bestaan, is in het laatst genoemd jaar als zesde Faculteit aan de Universiteit toegevoegd. Toen Pekelharing den 1en Januari 1878 als leeraar bij haar zijn werkzaamheden aanving, had zij reeds een bewogen leven van op- en nedergang achter zich, welke ten deele een lijdensgeschiedenis mocht heeten. De Regeering had hare ontwikkeling in wetenschappelijke richting uit geldelijke overwegingen meestal meer tegengewerkt dan bevorderd, blind voor het maatschappelijk nut van een bekwamen en goed onderlegden veeartsenijkundigen stand.

Nadat Dr. Th. H. Mac Gillavry in 1872 directeur der Veeartsenijschool was geworden en het onderwijs aldaar in 1874 eindelijk bij de Wet was geregeld op een meer vrijgevigen voet, werd ook de inrichting, gevestigd op het terrein van een vroeger landgoed aan de Biltstraat, uitgebreid tot een behoorlijk complex van onderwijs-gebouwen met een nieuw internaat voor de leerlingen, die in een vierjarigen cursus tot veearts werden opgeleid. Het onderwijs-niveau was dat van een middelbare school, al hadden de leervakken de wetenschappelijke namen der geneeskundige Faculteit eener Universiteit. De leeraren verdeelden onder elkander de uitgebreide leerstof, welke volgens het wettelijk Reglement moest worden gedoceerd, zoodat daarbij nog al eens een wisseling voorkwam, afhankelijk van het aantal en van de capaciteiten der betrokken personen. Eerst zeer laat werd de gelegenheid geschapen voor eenig wetenschappelijk onderzoek in wat men een laboratorium zou kunnen noemen. Veeartsen moesten volgens het gevoelen van Thorbecke, die in 1851 als Minister zeer eigenmachtig had ingegrepen, menschen zijn voor de praktijk, die met boeren konden omgaan. Zoolang als de eischen van toelating der leerlingen gering waren, kon ook het propaedeutisch onderwijs in natuur- en scheikunde en in biologie niet op hoogen trap staan.

Dr. Mac Gillavry, gesteund door den leeraar A. W. H. Wirtz,

vond oor bij de toenmalige Regeering om de inrichting op hooger peil te brengen en belastte zichzelf met het onderwijs in physiologie, weefselleer en pathologische anatomie, waarin hij zich naam had verworven. In het laatste vak werd hij dan ook 1 October 1877 tot hoogleeraar te Leiden benoemd. In de vacature van directeur werd spoedig voorzien door de benoeming van Wirtz, die oorspronkelijk paardenarts bij het leger was geweest, een doortastend man. Voor het onderwijs in de physiologie werd een physioloog van professie door de Regeering uitgekozen, met de bedoeling dat deze daarbij het onderwijs in de weefselleer, doch ook dat in de algemeene pathologie en pathologische anatomie en practische mikroskopie op zich zou nemen.

De gelukkige, die dat alles moest volbrengen op een schraal tractement was Dr. C. A. Pekelharing. Er behoorde moed toe om in een geheel nieuwe vreemde omgeving een werkkring als docent te aanvaarden, welke al zijn werkkracht zou vereischen en hem nauwelijks tijd zou laten voor wetenschappelijk onderzoek, het lokaas, waarom hij die benoeming had gewenscht. Hij heeft zich kranig door de moeilijkheden heengeslagen, zich aan de Veeartsenijschool een eervolle positie verworven, met zijn collega's, leeraren van allerlei slag, op goeden voet verkeerd en met sommigen van hen vriendschap voor het leven gesloten, zooals met W. C. Schimmel.

Pekelharing heeft nooit berouw gehad van zijn verandering van werkkring en hij vond terstond te Utrecht aansluiting bij mannen, die er in het wetenschappelijk en maatschappelijk leven vooraan stonden. Bovendien kwam er als hoogleeraar in de juridische Faculteit zijn studiegenoot uit Leiden Mr. H. J. Hamaker, terwijl hij er vond den scherpzinnigen jongen archivaris Mr. S. Muller Fzn. en hij in aanraking kwam met den ingenieur A. W. Mees, geboortig uit Rotterdam, die als wethouder een belangrijke plaats in het gemeentebestuur van Utrecht zou innemen. Met deze mannen en hunne echtgenooten werd door Pekelharing en zijne vrouw een warme vriendschap onderhouden, welke nooit is verflauwd en op hun wederzijdsche kinderen is overgegaan. Het kon niet missen, of Pekelharing, de leeraar in de physiologie kwam in nauwere aanraking met Donders en met Herman Snellen, in 1877 benoemd tot hoogleeraar in de Oogheelkunde, die zich ook voor de volksgezondheid en de schoolhygiëne in zijn stad zeer verdienstelijk maakte. Bovendien met den veelzijdig begaafden hoog-

leeraar in de anatomie W. Koster, voor wien hij altijd een bijzondere vereering is blijven koesteren. In de afdeelings-vergaderingen van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst had hij het volle recht ook over de belangen van den geneeskundigen stand te blijven meespreken, was er spoedig een gewaardeerd medelid en werd reeds in 1880 tot voorzitter der Afdeeling Utrecht gekozen. Pekelharing werkte hard om de talrijke lessen, welke hij te geven had, zorgvuldig voor te bereiden, werkte ook hard in zijn bescheiden laboratorium en begon populair-wetenschappelijke voordrachten te houden en artikelen te schrijven. De vertering van de eitwitstoffen, met het voedsel opgenomen, had zijn bijzondere belangstelling en het eindproduct in het maag-darmkanaal, hetwelk men pepton noemde, bracht hem tot een nader onderzoek omtrent de samenstelling daarvan.

En hoe kon het anders, of het miltvuur, dat onder den veestapel zulke verwoestingen kon aanrichten en dat tengevolge van de onderzoekingen van Louis Pasteur en van Robert Koch op ieders tong was in die dagen, moest een onderwerp van studie en experiment worden voor den leeraar in de theoretische ziektekunde. Zijn ervaring in het gebruik van het mikroskoop kwam hem daarbij te stade: de miltvuurbacillen moesten worden gekweekt, hun sporenvorming worden bestudeerd. De nog zeer jonge bacteriologie werd voor Pekelharing een nieuw veld van studie. Hij ging daartoe zijn licht opsteken in het laboratorium van Virchow's leerling Prof. J. Cohnheim te Leipzig. Hij, de accurate man, leerde aldaar ook, hoe men niet met miltvuur moet omgaan wegens het gevaar van besmetting in een laboratorium. Bij al zijn latere proeven met miltvuur-cultures is hij er gelukkig nooit het slachtoffer van geworden. Ook in zijn loopbaan van patholoog-anatoom, eerst van dieren, later van den mensch, is hij zeldzaam voorspoedig geweest, wat betreft wondinfecties, toen nog niet met beschermende handschoenen werd geseceerd.

## HOOFDSTUK V.

### HOOGLEERAAR IN DE ZIEKTEKUNDE.

Op zekeren dag deelde Professor Donders den leeraar Dr. Pekelharing mede, dat de medische faculteit hem als haar medelid wenschte te bezitten en hem bij Curatoren der Universiteit wilde aanbevelen voor de op te maken voordracht aan den Minister van Binnenlandsche zaken. De Koninklijke benoeming tot gewoon hoogleeraar in de algemeene ziektekunde en ziektekundige ontleedkunde volgde in den zomer van 1881. Onmiddellijk na de rectoraatsoverdracht aanvaardde Pekelharing zijn nieuw ambt den 21en September. Hij was nu voor goed verbonden aan de Utrechtsche Universiteit en deed zijn intrede in de geneeskundige Faculteit.

Het is aangewezen aan haar illuster lid Franciscus Cornelis Donders, den primus inter pares, allereerst een bijzonder woord te wijden, omdat hij op Pekelharing zulk een stimuleerenden invloed heeft gehad en de laatste daarvoor herhaalde malen openlijk zijn diepgevoelden dank heeft uitgesproken.

Donders had het hoogtepunt van zijn leven reeds bereikt, toen hij in 1879 als voorzitter van het Internationale geneeskundig Congres te Amsterdam zijn magistrale openingsrede hield ten aanhore van de Europeesche medische corypheën. Op het volgende groote Congres te Londen in 1881 was hij weder een gevierd man in een nog wijdscher omgeving. Talrijk waren zijn buitenlandsche vrienden en relaties, niet alleen in de kringen der physiologen en oogheelkundigen. Zijn blik was ruim en vooruitziend, zijn invloed was groot tot ver buiten Utrecht. Van de Koninklijke Academie van Wetenschappen was hij 18 jaren de voorzitter der natuurkundige Afdeeling. In de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst was hij in 1875 de voorzitter, toen het Ontwerp van Wet op het Hooger Onderwijs in de Tweede Kamer in behandeling was en hij in de Algemeene vergadering van Juni een principiëele beschouwing over het onderwijs in de geneeskunde hield. Zijn Nederlandsch Gasthuis voor

minvermogende ooglijders, gesticht in 1858, zou, mede dank zij zijn leerling en medewerker Prof. H. Snellen, een groote aantrekkingskracht blijven uitoefenen op jonge geleerden uit binnen- en buitenland, van de Manzenares tot de Newa, zooals zijn biograaf Prof. B. J. Stokvis later van Donders getuigde. Maar zijn physiologisch laboratorium aan de Van Wijckskade, hetwelk in 1866 geheel naar zijn plannen als een model van een wetenschappelijke werkplaats was gebouwd, bleef de vaste burcht, waar hij de physiologie zoo schitterend doceerde, waar ontdekkingen werden gedaan, en waar zijn schoonzoon, de hoogleeraar Th. W. Engelmann hem ter zijde stond en de algemeene biologie en de histologie beoefende. Donders, de geniale, domineerde inderdaad in het land, in de stad Utrecht, aan de Universiteit en in de Faculteit van Geneeskunde, doch niet voor zich zelven. Hij was de heros der wetenschap, maar had daarbij steeds het oog gericht op de gemeenschap, welke hij van hare vruchten ruimschoots deed genieten. Hij was de evenwichtige mensch, kalos kai agathos, zooals Moleschott hem bij de herdenking van zijn 70en verjaardag zou betitelen.

Wie een globaal beeld voor zich wil zien van den stand, waarin de geneeskundige wetenschap en daaraan verwante biologische vraagstukken verkeerden aan het eind der jaren zeventig, leze de rede, waarmede Donders, in het Fransch, den 7en September 1879 het Internationale Congres te Amsterdam heeft geopend. De voordrachten, welke voor een belangrijk deel door Nederlanders zijn gehouden, toonen verder aan, welke vraagstukken reeds tot een bevredigende oplossing waren gekomen, op welke, nog duistere punten, nieuwe uitzichten waren geopend, zooals de beteekenis der mikro-organismen in de levende wereld en eindelijk, welke problemen van den tegenwoordigen tijd in het geheel nog niet aan de orde waren gesteld.

In de faculteit bekleedde naast Donders de hoogleeraar W. Koster een belangrijke plaats sedert 1862, toen hij het onderwijs in de anatomie en gerechtelijke geneeskunde op zich had genomen, welke laatste twee vakken ook Donders als extraordinarius had gedoceerd. Beide geleerden zagen in, dat de studie der geneeskunde nieuwe wegen moest inslaan op natuurwetenschappelijken grondslag. De hoogleeraar voor de inwendige geneeskunde was G. J. Loncq, historicus en clinicus van den ouden stempel, doch een verdienstelijk practicus. Diens leerling en assistent Dr.

S. Talma, physiologisch geschoold door Donders, leerde den studenten het ziektegeval ook nog van een andere zijde, algemeen pathologisch, te beschouwen, na een letalen afloop gecontroleerd door de obductie. Toen Koster in 1876 wenschte ontheven te worden van de pathologische anatomie, was Talma de man, die tot extraordinarius werd benoemd om het onderwijs in de algemeene ziektekunde en ziektekundige ontleedkunde op zich te nemen en daarnaast de zoogenaamde „prodaedeutische kliniek" te leeren aan het ziekbed. In het nieuwe, sedert 1871 in gebruik genomen Academisch Ziekenhuis, was daarvoor goede gelegenheid en reeds voor Koster was achter het gebouw een ruim sectielokaal en een klein laboratorium ingericht. Talma heeft gedurende de jaren 1876—1881 in zijn dubbele functie een zeldzame aantrekkingkracht uitgeoefend op de studenten in de geneeskunde, mede omdat hij naast het aanschouwelijk onderwijs aan het experiment in de pathologie een ruime plaats toekende.

Loncq trad in 1881 af wegens zijn 70-jarigen leeftijd en Talma werd zijn opvolger als hoofd der kliniek voor inwendige ziekten. Diens taak als patholoog-anatoom en als docent in de algemeene pathologie werd door Pekelharing overgenomen. Het Rijk liet nu voor dezen in den tuin achter het Ziekenhuis een laboratorium met collegekamer bouwen.

Toen Pekelharing den 21en September zijn inaugureele oratie hield, sprak hij in het bijzonder zijn vriend Talma toe en uitte zijn verwachting, dat zij op het gebied der wetenschap veel met elkaar in aanraking zouden komen. Zij waren beide bezield door het experiment voor de oplossing van pathologische vraagstukken.

Pekelharing vond in de faculteit verder den ouderen hoogleeraar in de heelkunde L. C. van Goudoever, het hoofd van de verloskundige kliniek en polikliniek Prof. Tj. Halbertsma, die in de kracht van zijn leven was, en de in 1877 benoemde hoogleeraren H. Snellen voor de oogheelkunde en G. van Overbeek de Meyer voor de gezondheidsleer en de gerechtelijke geneeskunde.

De faculteit had dus reeds in de jaren zeventig de belangrijke uitbreiding tot negen leden ondergaan, toen Pekelharing daarin werd opgenomen en de Regeering betoonde zich vrijgeviger dan vroeger in het verstrekken van hulpmiddelen voor het onderwijs in laboratoria. Het aantal studenten in de geneeskunde nam toe en er heerschte onder hen een frissche geest, welke nog zou

Fig. 4. Prof. F. C. Donders te Utrecht

Fig. 5. Prof. S. Talma te Utrecht

Fig. 6. Prof. C. Winkler te Utrecht

toenemen, toen de heelkunde, op het voetspoor van Lister, nieuwe uitzichten ging vertoonen.

Waaraan was dat, althans voor een deel, te danken? Aan de, op zichzelf papieren Wet tot regeling van het hooger onderwijs, welke 26 April 1876 was tot stand gekomen onder den Minister Heemskerk. Na eindelooze beraadslagingen over de wisselende meeningen betreffende hooger onderwijs, was aan het laatste een basis gegeven, waarop het zich verder kon ontwikkelen met steun der Regeering. Nederland was bovendien destijds ontwaakt uit een halven droomtoestand en een toenemende welvaart verschafte aan de Regeering de materiëele middelen om het onderwijs te bevorderen.

De toegang tot de universiteiten was in 1878 verruimd o.a. voor hen, die geneeskunde wilden studeeren, hetgeen hoog noodig was om het aantal geneeskunstbeoefenaren in de toekomst op peil te houden, al werd de gelegenheid om den doctorstitel te verkrijgen voorloopig nog onthouden aan degenen, die niet de klassieke vooropleiding hadden genoten. Merkwaardig om te lezen uit historisch oogpunt, zijn de redevoeringen, waarin de rector magnificus A. Heynsius den 8en Februari 1875 te Leiden en waarin de voorzitter der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst F. C. Donders in Juni 1875 het onderwerp van den dag, de regeling van het Hooger Onderwijs en in het bijzonder van het medisch onderwijs, behandelden. Donders vreesde, dat het wetenschappelijk onderwijs in het gedrang zoude geraken door den te recht gewenschten toeloop van en groot aantal aanstaande artsen, voor wie hij een degelijke vakopleiding tot de geneeskundige praktijk voldoende achtte. De klacht, welke Pekelharing later o.a. in zijn afscheidsrede van 1918 tot de studenten zou uiten, dat zij voor de vraagstukken der physiologische chemie te weinig belangstelling hadden, was dus lang te voren voorzien. Voorloopig hadden noch Donders noch Talma en Pekelharing te klagen over gebrek aan belangstelling bij hunne studenten, getuige het aantal dissertaties op grond van experimenteele onderzoekingen, welke onder hunne leiding in het volgend decennium zouden worden bewerkt.

Pekelharing verkreeg in 1884 van het Rijk een vergrooting van zijn laboratorium door verhooging met een verdieping, zoodat hij nu behalve een behoorlijke zitkamer ook een paar werkkamers had voor proefnemingen en voor mikroskopisch weefselonder-

zoek. Wie maakte daarvan reeds spoedig gebruik? Het was de jonge Dr. C. Winkler, leerling van Donders en van Talma, bij den laatsten in 1879 gepromoveerd op een dissertatie „Over virus tuberculosum", een experimenteele studie, verricht kort voordat het werkelijke virus, de tuberkelbacil in 1882 door Robert Koch aan het licht werd gebracht. Deze ontdekking bracht beroering ook in het laboratorium van Pekelharing, die zich als algemeen patholoog meer en meer in de pathogeniteit van bacteriën ging verdiepen. Winkler, die zich als behandelend arts te Utrecht had gevestigd, ging echter een anderen kant uit en legde zich toe op zenuwziekten en op psychiatrie, waarbij hij ijverig het mikroskoop gebruikte en dus ook in het onderzoek van pathologisch weefsel door Pekelharing belang stelde. Er ontstond tusschen beide mannen een samenwerking in wetenschappelijke vraagstukken en een warme vriendschap, welke gedurende hun geheele leven is blijven bestaan, ook toen beide een verschillende richting waren uitgegaan; beide hebben wederkeerig daarvan in het openbaar getuigd op gedenkdagen in latere jaren.

Pekelharing verrichte voor Talma de klinische obducties en het kan niet missen, of deze zullen tot een grondige gedachtenwisseling tusschen beide pathologen dikwijls aanleiding hebben gegeven. Er was verder een bepaald onderwerp, waarin zij beiden groot belang stelden n.l. het gedrag der witte bloedcellen bij ontstekingsprocessen, waarover Talma reeds als student zijn antwoord op een prijsvraag bekroond had gezien. De leer der ontsteking was in die jaren een belangrijk punt van proefondervindelijk onderzoek en Pekelharing was er nauw bij betrokken: het verschijnsel der diapedese van bloedlichaampjes had zijn bijzondere aandacht. En de dissertaties, onder hem bewerkt door Dr. J. A. Ruys en Dr. J. J. Scheltema zijn er het bewijs van. Zijn belangstelling zou nog meer geprikkeld worden, toen Metschnikoff zijn phagocyten-leer ontwikkelde en Pekelharing het gedrag van de leucocyten tegenover miltvuurbacillen en miltvuursporen aan een experimenteel onderzoek onderwierp. Maar wij loopen vooruit op hetgeen daaromtrent in volgende jaren is geschied.

Voor het oogenblik, wij zijn in 1884, hebben wij even een blik te slaan op zijn huiselijk leven. Het nog jonge gezin met drie kinderen, dat in 1877 te Utrecht in de Parkstraat was gaan wonen, was vermeerderd en betrok een grooter huis aan „Onder de Linden", gelegen naast den hortus botanicus waarop men aan de

achterzijde een ruim uitzicht had. De drie jongens en twee meisjes groeiden er voorspoedig op. Aan het gezellig verkeer in de stad, voornamelijk in universitaire kringen, namen Pekelharing en zijne vrouw met opgewektheid deel. Met de vrij talrijke familie van weerszijden werd een nauwe vriendschapsband onderhouden. Dat geluk werd in den zomer van 1884 onverwachts verstoord. Pekelharing was met zijn vriend Winkler op reis naar een congres te Kopenhagen, toen hij plotseling te Hamburg ziek werd en naar huis moest terugkeeren. Er bleek een ernstige pleuritis te zijn ontstaan, welke een lange rustkuur noodzakelijk maakte. Pekelharing had bijna elken dag in het pathologisch laboratorium en in het sectie-lokaal gewerkt, waar hij stellig contact met tuberkelbacillen zal hebben gehad en 's avonds was hij gewoon tot diep in den nacht aan zijn schrijftafel te zitten; zijn gezondheid had daarbij schade geleden. Na het herstel van zijn ziekte volgde nog een buitenlandsch verblijf in gezelschap van zijn ega en weldra begon het ingespannen leven opnieuw, gelukkig zonder verdere stoornis [1]).

Pekelharings verdiensten als wetenschappelijk onderzoeker vonden reeds in 1886 erkenning door zijn benoeming tot lid van de Koninklijke Academie van Wetenschappen, waardoor hij geregeld persoonlijk in aanraking kwam met de beste Nederlandsche geleerden op natuurwetenschappelijk gebied, o.a. Prof. M. W. Beijerinck te Delft, den bacterioloog met wien hij steeds zeer bevriend is gebleven. Maar hem wachtte weldra een nog grootere onderscheiding.

Nederland was sedert 1873 in oorlog met Atjeh. De onderwerping en pacificatie van de noordpunt van Sumatra vorderde langzaam en vereischte nog steeds een groote troepenmacht; ook aan de oorlogsmarine in Nederlandsch-Indië was daarbij een belangrijke taak toebedeeld. Zoowel onder de militairen der landmacht, als onder de bemanning der oorlogschepen heerschte een ziekte,

---

1) In de Utrechtsche studentenalmanak voor het jaar 1885 vermeldde de verslaggever deze episode aldus op blz. 175: „Nu het einde van het verslag nadert gevoelen we ons gedrongen vrije lucht te geven aan vreugdetoonen, die zeker ook in vele gemoederen geklonken hebben. Vreugdetoonen ontlokt uit 't hart vooreerst bij het bericht, dat Prof Pekelharing geheel hersteld van zijn zware ziekte van het buitenland wedergekeerd is. Moge hem gegeven zijn binnenkort zich in de bloeiendste gezondheid te verheugen en in staat te zijn den leiddraad weer op te nemen van zijne zoo interessante colleges, die steeds zoovele toehoorders vereenigden."

beri-beri genaamd, ook in Japan veelvuldig voorkomend, waarvan de aard en de oorzaak onbekend waren gebleven. Dr. Scheube in Japan had er reeds op gewezen, dat de ziekte zich voornamelijk openbaarde door een multipele ontaarding van peripherische zenuwen, gepaard gaande met verlamming van spieren, vooral die der onderste ledematen. De Dirigeerende Officier van Gezondheid van Z. M. Zeemacht in O.I. Dr. F. J. van Leent zocht verband met de voeding, welke de patiënten te voren hadden gehad. Vandaar dat aan de voeding van ons marine-personeel in Indië aandacht werd geschonken. Niettemin nam de ziekte-frequentie toe, werd het aantal lijders, dat voor den militairen dienst moest worden afgekeurd onder de Europeanen en Indonesiërs grooter, evenals het aantal sterfgevallen tengevolge van deze ziekte. Dat trok natuurlijk zeer de aandacht van de Regeering, zoowel in Indië als in Nederland. Zij wenschte beter te worden ingelicht omtrent haar oorzaak, hetgeen zou kunnen leiden tot maatregelen ter voorkoming en genezing; de officiëele geneeskundige rapporten gaven daaromtrent niet voldoende zekerheid. De vraag was, of men hier te doen had met een langzame vergiftiging of wel met een subacuut verloopende infectieziekte.

In de geneeskundige wereld was men pas sterk onder den indruk gekomen van de infectie-theorie ten opzichte van verschillende ziekten, door Robert Koch aldus geformuleerd. Indien het verwekken eener ziekte zal mogen worden toegeschreven aan een specifiek mikro-organisme, moet zijn voldaan aan de drie volgende voorwaarden. 1. Hetzelfde virus moet bij den zieke steeds aanwezig zijn; het moet niet ook elders worden waargenomen. 2. Het moet buiten het lichaam zuiver kunnen worden gekweekt. 3. Ingeënt bij vatbare proefdieren, moet het gelijksoortige ziekteverschijnselen teweegbrengen als bij den mensch. De miltvuur-bacil was het meest bekende voorbeeld, de door Koch in 1882 ontdekte tuberkelbacil en de door hem in 1883 gevonden cholera-vibrio hadden op het raadsel van de oorzaak der tuberculose met haar dikwijls chronisch ziektebeloop en op dat van de moorddadige cholera-epidemieën der negentiende eeuw in Europa plotseling een nieuw licht geworpen. Zou ook de beri-beri, welke vooral aan bepaalde plaatsen gebonden scheen en schommelingen in de veelvuldigheid van haar verschijnen vertoonde als bij epidemieën, niet kunnen ontstaan door infectie met een mikro-organisme en zouden de afweermiddelen, welke bij besmette-

lijke ziekten waren toegepast, ook bij haar niet rationeel zijn?

Wie was in 1886 voor de Regeering de meest aangewezen Nederlandsche geleerde om het beri-beri-raadsel tot de hoogst gewenschte oplossing te brengen? De Minister van Koloniën wendde zich tot Pekelharing en vond gehoor. De officiëele opdracht luidde: het vaststellen van het wezen en de oorzaak der beriberi in Nederlandsch-Indië. Pekelharing had toegestemd, omdat hij het zijn plicht achtte, doch onder voorwaarde, dat aan Dr. C. Winkler, onlangs benoemd tot lector aan de Universiteit, als tweede lid der Commissie dezelfde opdracht zou worden gegeven, hetgeen geschiedde. De verdere condities werden spoedig geregeld. In de tijdelijke vervanging van den hoogleeraar voor diens onderwijs werd voorzien door de opdracht aan Dr. H. Zwaardemaker, leeraar aan 's Rijks-Veeartsenijschool, voorzoover betreft de algemeene pathologie, terwijl aan Dr. W. H. Cox, als lector, de leiding van het laboratorium werd toevertrouwd. In de zomervacantie van dat jaar bereidden Pekelharing en Winkler zich zorgvuldig voor tot de wetenschappelijke expeditie, welke zij gingen ondernemen. Op de hulp van het Indische gouvernement konden zij rekenen, maar het materieel voor het onderzoek moest uit Europa worden medegenomen. Waar zou dit beter worden gevonden dan te Berlijn, waar Koch de methoden der bacteriologie had volmaakt? Een reis daarheen was dus de eerste stap.

Een merkwaardig toeval, dat later van groot gevolg zou blijken te zijn, deed zich op zekeren dag voor. In het Café Bauer, Unter den Linden, werd op een namiddag door Dr. Winkler naar de Nieuwe Rotterdamsche Courant gevraagd. Die was volgens den kellner juist in handen van een anderen Hollander. Een kennismaking volgde en de laatste was de Officier van Gezondheid N.I. Leger Dr. C. Eijkman, die zich in het laboratorium van Koch op de bacteriologie toelegde. Pekelharing en Winkler kwamen met hem overeen, dat hij na zijn terugkeer in Indië verlof zou vragen aan de Militaire Overheid om geplaatst te worden als assistent der Commissie, hetgeen ook spoedig na aankomst van deze te Batavia is geschied. Als assistent voor pathologisch-anatomisch onderzoek werd de Officier van Gezondheid, N.I. Leger M. B. Romeny aan de Commissie toegevoegd. De laatste was 22 October uit Utrecht vertrokken en 23 November te Batavia aangekomen. In het Groot Militair Hospitaal te Weltevreden werd

aan de Commissie een ruim vertrek ter beschikking gesteld, om als laboratorium te worden ingericht.

Dit alles scheen een goede kans op succes van de expeditie te waarborgen en in Indië kwamen de militaire en burgerlijke autoriteiten de Commissie in alle opzichten tegemoet, terwijl Pekelharing steeds den meesten tact tegenover hen in acht nam. Evenwel hij was er zich terdege van bewust, dat, ook indien hij regelmatig een bepaald mikro-organisme in het lichaam van beri-berilijders vond, het leveren van het bewijs, dat dit als de oorzaak der ziekte moest worden beschouwd, groote moeilijkheden zou kunnen opleveren, te meer omdat de tijd, waarover hij in Indië zou beschikken voor dat werk, beperkt was tot ongeveer negen maanden. Derhalve spanden hij en Winkler al hun krachten in om hun tijd goed te verdeelen en vol moed gingen zij aan den arbeid.

In het Groot Militair Hospitaal lagen een aantal beri-beri-lijders, die uit Atjeh waren geëvacueerd. Winkler paste op hen toe de toen nieuwe methode van het electrisch onderzoek met den galvanischen en met den faradischen stroom. Hij nam steeds waar zenuwontaarding in verschillenden graad, ook in gevallen, waar het ziektebeeld der beri-beri nog onvolkomen aanwezig was. Hij beschouwde die ontaarding dan ook als de primaire anatomische afwijking en betitelde de ziekte als een neuritis periferica multiplex zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel. Pekelharing vond aanvankelijk in het bloed der lijders slechts éénmaal een bacterie, welke hij kweekte en bij een aap inspoot, doch zonder gevolg. Hij wilde versche beri-beri-gevallen zien en daarvoor was Atjeh het beloofde land. Den 29en Januari vertrokken de vier geneeskundigen dus over Padang, waar ziekenhuizen met herstellende beri-beri-lijders werden bezocht, naar Atjeh, dat destijds nog niet veilig was. De civiele en militaire Gouverneur, kolonel Van Teijn, stond van zijn gouvernementswoning te Kotta Radja een paviljoen af en er werd een laboratorium ingericht in het Hospitaal.

Er waren vele beri-beri-patiënten en er stierven bijna dagelijks eenige van hen. Bacteriën in het bloed van versche lijders werden nooit gemist doch zelden in groot aantal gevonden. Het kweeken daarvan in zuivere cultures gelukte lang niet altijd. Ook werd een bacteriologisch onderzoek van de lucht in een slaapvertrek der kazerne, een van het drinkwater en een van

den bodem in de nabijheid verricht. De resultaten waren niet groot. Er behoorde doorzettingsvermogen en moed toe om te blijven voortgaan. Een bezwaar bleef, dat in Atjeh zoo moeilijk proefdieren waren te krijgen, geschikt om te worden ingeënt met de zuiver gekweekte cultures. Konijnen waren er zeer schaarsch en stierven dikwijls aan intercurrente ziekten; honden waren er bijna niet en apen bleken onvatbaar voor elke inspuiting met cultures. Toen het Pekelharing was gelukt een mikrococcus-cultuur, afkomstig uit het bloed van een man met versche beri-beri, zuiver te kweeken en daarmee een konijn in te enten, dat vervolgens ontaarding van zenuwen vertoonde, wilde hij spoedig naar Batavia terugkeeren, waar hij beter in staat was de contrôle op proefdieren voort te zetten. Den 3en Mei vertrok de commissie uit Atjeh. Pekelharing en Winkler hadden door hun dagelijkschen omgang met den kolonel Van Teijn en diens echtgenoote wel gelegenheid gehad het toenmalig militair bewind in het bezette gebied gade te slaan en hadden eerbied gekregen voor hetgeen aldaar door het Nederlandsche gezag met taaie volharding was bereikt. Maar ook waren zij aldaar nog meer onder den indruk gekomen van den pestilenten invloed der beri-beri voor de bezettende macht.

Te Batavia werd het proefondervindelijk onderzoek op konijnen en honden ijverig voortgezet; Guineesche biggetjes bleken daarvoor minder geschikt en van hoenders, die later een zoo groote rol zouden spelen bij de oplossing van het beri-beri-vraagstuk, wordt niet gerept. Het gelukte toen vrij regelmatig in het bloed van lijders bacteriën te vinden en die op gelatine te kweeken. Na ze bij konijnen en honden te hebben ingespoten kon Pekelharing bij een aantal dieren zenuw-degeneratie waarnemen. Uit het bloed van een konijn, dat geïnfecteerd was met een mengsel van verschillende bacteriën afkomstig uit de lucht van een kazerne, waar beri-beri heerschte, kon hij denzelfden micrococcus met gelijke pathogene eigenschappen kweeken. Pekelharing was toen overtuigd, dat hij althans één verwekker van de beri-beri had gevonden, dat deze zich verspreidde in de lucht van besmette plaatsen en aldaar gezonde personen geruimen tijd infecteerde, zoodat zij na enkele weken ziek werden. De logische consequentie was dus, dat men moest trachten de wanden van woningen, gebouwen en schepen te desinfecteeren met de toen in gebruik zijnde ontsmettingsmiddelen, bij voorkeur sublimaat,

om verdere ontwikkeling van de kiemen tegen te gaan, welke de bewoners langzamerhand zouden kunnen ziek maken. Hetgeen reeds vroeger was beproefd en waartoe Pekelharing wederom krachtig adviseerde.

Er was verder iets, dat hij vóór zijn vertrek uit Indië ernstig nastreefde nl. te verkrijgen, dat zijn onderzoek zou worden voortgezet en uitgebreid. Daartoe was noodig een blijvend laboratorium voor wetenschappelijk onderzoek van vraagstukken betreffende tropische ziekten. Hij vermoedde met reden, dat men onder de hooge militaire geneeskundigen op zulk een zelfstandig instituut niet zeer was gesteld en dat er van die zijde tegenwerking was te verwachten. Hij wist den Gouverneur-Generaal Van Rees, bij wien Pekelharing en Winkler meermalen te Buitenzorg als gast kwamen, voor zijn denkbeeld te winnen en Donders trachtte in Nederland de koloniale autoriteiten daarop voor te bereiden. Inderdaad is het Pekelharing gelukt zijn voorstel aan de Regeering, dat te Weltevreden zou worden gesticht het „Laboratorium tot het doen van onderzoekingen op het gebied der pathologische anatomie en der bacteriologie" te zien aannemen en dat tevens tot directeur daarvan werd benoemd Dr. C. Eijkman met ontslag uit den militairen dienst, juist zooals Pekelharing had gewenscht. Deze stichting, welke voor Nederlandsch-Indië, ja voor de geheele geneeskundige wereld van zoo groote beteekenis zou worden, is aan het initiatief en doorzettingsvermogen van Pekelharing te danken en zijn Indische reis is deze vrucht alleen wel waard geweest.

Na een kort genotvol uitstapje met Winkler in de Preanger, om iets meer van de schoone natuur en van de cultuur-ondernemingen van Java te hebben gezien, dan door het aanhoudend laboratorium-werk mogelijk was geweest, vertrokken zij beide 6 Augustus van Tandjong Priok met de „Prinses Amalia" der Maatschappij „Nederland", uitgeleide gedaan door vele vrienden, die zij zich te Batavia tijdens hun verblijf aldaar hadden verworven.

Het vaderland wachtte hun terugkomst in September met spanning af, voorbereid als men was door brieven van Pekelharing in het Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde en door een artikel in „Eigen Haard" van de hand van Prof. W. Koster. De ontvangst van beide geleerden op het Eerste Natuur- en Geneeskundig Congres, dat den 30en September te Amsterdam onder

voorzitterschap van Prof. Stokvis werd gehouden, was dan ook zeer warm. In een buitengewone algemeene vergadering deelden beide de resultaten van hun onderzoekingen mede. Het officiëele, uitvoerige verslag van de geheele expeditie verscheen het volgend jaar. Donders gaf in een vriendschappelijk gesteld briefje zijn vreugde daarover aan Pekelharing te kennen. De Nederlandsche Regeering wachtte niet lang met het verleenen van de ridderorde van den Nederlandschen Leeuw aan Pekelharing.

Onwillekeurig heb ik iets langer stil gestaan bij deze Indische reis, omdat zij ook in zijn verdere leven zoozeer de gedachten van Pekelharing heeft vervuld. Hij kwam terug als de gevierde man, die de oorzaak van de beri-beri had gevonden, waarop verder kon worden voortgebouwd. Ofschoon zelf overtuigd van de wetenschappelijke waarde van zijn onderzoek, dat werkelijk met veel inspanning nauwgezet was verricht, ontveinsde Pekelharing zich niet, dat er leemten waren in zijn bewijsvoering, welke laatste diende te worden bevestigd. Zijn bacteriologisch experimenteel onderzoek zette hij voort te Utrecht en verder vertrouwde hij op Eijkman in Indië.

De gang van zaken ten opzichte van het beri-beri-vraagstuk is wel anders geweest, dan Pekelharing en met hem de ervaren kenner van de tropische ziekten in Nederlandsch-Indië Dr. C. L. van der Burg, die toen juist zijn boek „De geneesheer in N.-Indië" uitgaf, zich in 1887 hebben voorgesteld. De ontwarring van het raadsel is verder geleidelijk geschied door Dr. C. Eijkman, den eersten directeur van het laboratorium te Weltevreden, door den Inspecteur van den Burgelijken Geneeskundigen dienst voor Java en Madoera A. G. Vorderman, en ten slotte door Dr. G. Grijns, den tweeden directeur van het laboratorium. Men mag achterna Pekelharing niet in ernst verwijten, dat hij te vroeg victorie heeft geroepen. Zijn waarnemingen zijn niet onjuist geweest, de conclusies, welke hij meende er uit te mogen trekken wel. Hij zat te zeer vast aan zijn werk-hypothese overeenkomstig de miasmatische infectie-theorie der beri-beri en het aantal zijner proeven met positieve uitkomst was niet voldoende om zijn eindoordeel te rechtvaardigen. Hij had minder fortuin dan Robert Koch bij diens onderzoek naar de oorzaak der tuberculose. Het opbouwen van biologische wetenschap waartoe ook de pathologische behoort, is moeilijk en vol verrassingen, wanneer de tijd nog niet geheel rijp is voor de oplossing van een bepaald vraagstuk.

# HOOFDSTUK VI.

## FIGUUR IN DE NEDERLANDSCHE MAATSCHAPPIJ TOT BEVORDERING DER GENEESKUNST.

Het oogenblik is nu gekomen, om op een andere eigenschap van Pekelharing nog een bijzonder licht te laten vallen. Hij was niet alleen de laboratorium-geleerde, maar had ook volle belangstelling voor het maatschappelijk leven in zijn omgeving en hij mengde zich met geestkracht in den strijd, wanneer hij meende zijn vaderland van nut te kunnen zijn. Steeds ridderlijk en tevens bezadigd. De geneeskundige verzorging van Nederland en de belangrijke taak, welke den practizeerende artsen daarbij is toebedeeld, vervulden zijne gedachten. Natuurlijk ging hem daarbij ook de opleiding tot arts, niet alleen wetenschappelijk, maar ook met het oog op de praktijk, zeer ter harte; hij mocht er uit eigen ervaring over meespreken.

In het midden der 19e eeuw was het groote vraagstuk van de bevoegdheden van den geneeskundige, van diens vorming en verdere ontwikkeling, van diens maatschappelijke positie, dus ook dat van de belangen van den geneeskundigen stand, lang aan de orde geweest. Aan de Regeering was het omstreeks 1848, het geboortejaar van Pekelharing, niet gelukt een nieuwe geneeskundige wetgeving tot stand te brengen. Onder de geneeskunst-beoefenaren zelf in hun verschillende geledingen heerschte geen eenstemmigheid, behalve op het eene punt, dat de bestaande organisatie, dagteekenend uit het begin der eeuw, verouderd en onvoldoende was. De lagere klassen der bevolking en vooral de bewoners van het platteland, kwamen meer en meer te kort, naarmate de geneeskundige wetenschap vorderingen maakte. Het geneeskundig „toevoorzigt" der Provinciale en Plaatselijke Commissiën werkte traag en ongelijkmatig. Nederlandsche geneeskundige tijdschriften trachtten tegemoet te komen aan de

behoeften der practizeerende geneeskundigen, maar de onderlinge persoonlijke band was los en de verkeersmiddelen om samen te komen in vergaderingen tot gedachtenwisseling onder elkander, waren in de meer afgelegen deelen van het land vaak nog gebrekkig.

Te Zutphen was in 1844 een geneeskundige kring opgericht en van daar uit ging een oproep door het land om dat voorbeeld te volgen en samenwerking van alle geneeskundigen, van welken rang of stand ook, te verkrijgen, ten einde de geneeskunst in het algemeen belang te bevorderen. Na lange voorbesprekingen en briefwisseling van Dr. J. N. Ramaer met enkele vooraanstaande collega's, kwam de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst tot stand, nadat de eerste gewestelijke afdeelingen waren gesticht en hare afgevaardigden in de eerste Algemeene vergadering te Arnhem in 1849, gehouden onder voorzitterschap van Dr. G. E. Voorhelm Schneevoogt, de Wet van dit lichaam konden vaststellen. Het is hier niet de plaats om de beraadslagingen binnen de Maatschappij over de talrijke vraagstukken, welke aan de orde waren, en om haar invloed op de Regeering, te schetsen, totdat eindelijk door de geneeskundige wetten van Thorbecke in 1865 ingrijpende verbeteringen mogelijk waren geworden. De éénheid van den stand en van de bevoegdheid der geneeskundigen was in de toekomst gewaarborgd, maar het vraagstuk der opleiding, zoowel wetenschappelijk tot medicinae doctor, als practisch tot arts, zou nog jaren lang de pennen in beweging houden en tot redevoeringen aanleiding geven in de jaarlijksche Algemeene vergaderingen der Maatschappij. Toch was er spoedig eenige terugslag merkbaar in de algemeene belangstelling en de samenwerking onder de practizeerende medici, toen de belangrijkste beginselen der nieuwe regeling waren vastgelegd. Er waren afdeelingen, waar de onderlinge band niet sterk genoeg werd gevoeld en die daarom werden opgeheven, gelukkig slechts tijdelijk. Van de hoogleeraren der Universiteiten en van het Athenaeum te Amsterdam, ging altijd nog een krachtige impuls uit tot samenwerking en tot verhooging van het wetenschappelijk peil. Verschillende hunner, zooals Prof. Donders in 1875, bezetten den voorzittersstoel.

In de Algemeene vergaderingen, welke steeds in Juli beurtelings in verschillende steden van het Noorden tot het Zuiden werden gehouden, werd het Hoofdbestuur, dat de leiding der

Maatschappij had, telkens voor een deel vernieuwd door een verkiezing van drie nieuwe leden voor den tijd van drie jaren door de afgevaardigden der afdeelingen uit candidaten, die te voren waren gesteld. Het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde werd weldra het orgaan der Maatschappij en bevat de handelingen van hetgeen zij verrichtte.

De Afdeeling Utrecht had haar candidaat Prof. C. A. Pekelharing in Juli 1885 als hoofdbestuurder verkozen gezien. Door diens reis naar Indië moest zijn zetel weldra tijdelijk ledig blijven staan, maar na zijn terugkomst in 1887 wijdde hij zijn krachten met des te meer energie aan de taak, welke hij ook in de Maatschappij had te vervullen; het Hoofdbestuur verkoos hem dan ook als Voorzitter voor het jaar 1888. Het was gewoonte, dat deze bij de opening eener Algemeene vergadering een rede hield over een actueel onderwerp. Pekelharing deed zulks in de vergadering te Nijmegen in Juli 1888, waar kort te voren de Afdeeling was herleefd, en ging nog eens na, wat de beteekenis der Maatschappij behoorde te zijn, ook onder de gewijzigde omstandigheden. Aan haar stichter, Dr. Ramaer, die in het afgeloopen jaar was overleden, bracht hij een eerbiedige hulde. Het is een logisch stuk in eenvoudige, doch kernachtige taal, waaruit de geheele persoon van Pekelharing spreekt tot zijn collega's-geneeskundigen.

Kort te voren was hem als Voorzitter het voorrecht te beurt gevallen bij de grootsche hulde, welke Prof. Donders te Utrecht werd gebracht door binnenland en buitenland den 28en Mei 1888 na het voleindigen van diens 70e levensjaar, als vertegenwoordiger der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst den grootmeester toe te spreken na Moleschott en Stokvis, die namens de geleerde wereld het woord hadden gevoerd. Pekelharings rede is kort, niet bloemrijk, maar vol zeggingskracht.

Zijn werkzaamheid in het Hoofdbestuur liep ditmaal spoedig ten einde, maar zijn werkzaamheid in de Afdeeling Utrecht en in verschillende commissies, ingesteld door het Hoofdbestuur, bleef hem nauw binden aan de Maatschappij. Reeds in 1885 was hij rapporteur geweest van een kleine commissie, welke een betere regeling van de arts-examens had te ontwerpen. Het vraagstuk der meest gewenschte practische opleiding tot arts heeft hem niet los gelaten. In 1900 en in 1908 heeft hij wederom een zeer actief aandeel gehad in de werkzaamheden der commissiën, benoemd

om de strijdpunten, welke daaromtrent in de Algemeene vergaderingen aan het licht kwamen, nader te bestudeeren en tot oplossing te brengen.

Voor de tweede maal was hij reeds in 1894 in het Hoofdbestuur gekozen en in 1896 was hij wederom Voorzitter. Als zoodanig leidde hij in Juli van dat jaar de Algemeene Vergadering te 's-Gravenhage en hield er een merkwaardige openingsrede. Hij begon met het houden van een warm pleidooi voor de physiologie. De pathologische anatomie moge onder invloed van Virchow de geneeskunde zeer veel hebben vooruitgebracht, de leer der pathologische verrichtingen der organen is er het natuurlijk gevolg van en daar ligt nog een nieuw veld van onderzoek, dat toch zeer de belangstelling der practizeerende artsen verdient. Het waarnemen der ziekteverschijnselen bij patiënten is niet voldoende, op hun interpretatie volgens de leer der physiologie komt het aan; de therapie moet daarop berusten. En bij dat alles krijgt de chemie steeds grooter beteekenis. De geneesheer moet profijt trekken uit hetgeen de physiologie aan het licht brengt. Diens opleiding moet ook in dit onderdeel der wetenschap behartigd worden, waardoor zijn verdere belangstelling in den vooruitgang wordt gewekt. De Regeering is thans in dat opzicht nalatig tegenover den student in de geneeskunde. En indien de volksvertegenwoordiging verzuimt haar te wijzen op den achterstand bij het Hooger Onderwijs, zooals blijkt uit haar stilzwijgen bij het genomen ontslag van den hoogleeraar in de psychiatrie te Utrecht, Prof. C. Winkler, dan is het de Algemeene vergadering der Maatschappij, dat zijn de Staten-Speciaal volgens Gerrit Jan Mulder, welke haar stem moet laten hooren. En ten slotte de aanmaning tot zijne hoorders: de geneeskunst heeft voortdurend steun te zoeken bij de natuurwetenschap.

De tijden veranderen ook op geneeskundig terrein, het aantal artsen was in de latere jaren der negentiende eeuw toegenomen en hun verbeterde maatschappelijke positie werd eenigszins onzeker geacht door de uitbreiding van het ziekenfondswezen, dat misbruiken vertoonde ten koste van den geneeskundigen stand. Toestanden in Duitschland, waar het sociale verzekeringswezen verder was gevorderd dan bij ons, waren een waarschuwing. Tegen het dreigende gevaar in ons land verhieven zich krachtige stemmen, o.a. van Dr. C. F. Schreve, opdat niet de vrucht van de ook bij ons verwachte verzekeringswetten ten behoeve van de

arbeidende klasse, de zelfstandigheid van den arts tegenover zijn fondspatiënten zou doen ten onder gaan ten nadeele van de geneeskundige behandeling. In de Maatschappij giste het, omdat sommige leden haar in een vakvereeniging van practizeerende artsen wilden omzetten naar het voorbeeld der arbeidersvereenigingen. Pekelharing was te zeer op de hoogte van hetgeen er in de wereld op maatschappelijk gebied omging, dan dat hij blind was voor de mogelijke gevolgen van eenigszins revolutionaire stroomingen onder de jonge artsen. Met groot beleid steunde hij het streven van Dr. A. Sikkel om het ontstaan van een artsenbond naast de Maatschappij te voorkomen en daarentegen de laatste te hernieuwen door het instellen van bijzondere commissiën ter behartiging van de vakbelangen der practizeerende artsen en tot het bewaren van de collegiale verhoudingen onder hen.

Het oorspronkelijk karakter der Maatschappij trachtte Pekelharing zooveel mogelijk in het algemeen belang te behouden. Die beweging in de eerste jaren na 1900 heeft hem nog nauwer in verbinding gebracht met allen, wien een krachtige, zelfstandige geneeskundige stand ter harte ging ter wille van de vrije uitoefening van het humaan beroep van medicus. Hij genoot vertrouwen bij de woordvoerders der verschillende stroomingen, welke zich openbaarden, en dat ten slotte overeenstemming werd bereikt met behoud der Maatschappij, is voor een belangrijk deel te danken geweest aan het hooge standpunt, dat hij innam als baken in zee.

Toen Pekelharing den 21en September 1906 zijn 25-jarig ambt van hoogleeraar in alle stilte herdacht, had de Algemeene vergadering te voren in geheime zitting hem tot eerelid der Maatschappij verkozen en in September legde het Hoofdbestuur van zijn dank getuigenis af in een fraaie oorkonde, verklarende: „bij het 25-jarig hoogleeraarschap van Prof. Pekelharing in dankbare herinnering te brengen, wat deze, niet het minst in de laatste jaren bij de reorganisatie der Maatschappij, in haar belang heeft gedaan."

## HOOFDSTUK VII.

## OVERGANG NAAR HET PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM VAN DONDERS.

Hiermede zijn wij belangrijk vooruitgeloopen op hetgeen Pekelharing deed, toen hij als hoogleeraar in de Algemeene Ziektekunde en Ziektekundige ontleedkunde nog werkzaam was in zijn laboratorium achter het Algemeen Ziekenhuis, waarin ook de Universiteits-klinieken en poliklinieken waren gevestigd. Er bestond nog een andere band met het Ziekenhuis dan zijn werkzaamheid als patholoog-anatoom. Ofschoon het een gemeentelijk gebouw was, werd de exploitatie verzorgd door het College van Regenten der Vereenigde Gods- en Gasthuizen. Pekelharing werd daarin in 1888 medebestuurder en had in die functie ook direct te maken met het academisch klinisch onderwijs, waarvoor een groot gedeelte van het Ziekenhuis was bestemd. Over zijn werkzaamheid als Regent en Oud-Regent der Gods- en Gasthuizen zal later nader worden gesproken.

Reeds vroeger is medegedeeld, dat het miltvuur en de bacil, die deze ziekte bij dieren en ook bij menschen verwekt, het voorwerp van groote belangstelling der bacteriologen was en dat dit gemakkelijk te herkennen lagere organisme, met zijn sporenvorming, in die jaren een gewild object was voor proefondervindelijke onderzoekingen betreffende de leer der infectie en der immuniteit. Pekelharing had daaraan reeds een werkzaam aandeel genomen, maar omstreeks 1889 ontving de wetenschappelijke wereld daarvan de bewijzen en enkele jaren daarna kwam hij even in strijd met den voorvechter der phagocytose-leer, Prof. Elie Metschnikoff te Parijs. Niettemin bleef hij aan de witte bloedlichaampjes of leucocyten een groote beteekenis toekennen voor den afweer van pathogene bacteriën door het lichaam. Dat heeft Pekelharing wel getoond in het in 1894 door hem geschreven eerste Geneeskundig Blad „Over de functie van het lymphoïde weefsel."

Pekelharing deed in April 1889 op het tweede Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres, gehouden te Leiden, de eerste merkwaardige meededeelingen omtrent proeven, welke hij in het laboratorium had genomen door stukjes schietkatoen, gedrenkt met bouillon, waarin zich miltvuurbacillen bevonden, onder de huid van kikvorschen te brengen en af te wachten, binnen welken tijd deze werden vernietigd door leucocyten. Verder waren dunne glazen buisjes, waarin zich miltvuurbacillen in een indifferente keukenzoutoplossing bevonden, onder de huid van kikvorschen gestoken. Na 24 uur werd de vloeistof veel rijker aan leucocyten gevonden dan die van een contrôle-buisje met enkel zoutoplossing. Deze proeven brachten hem in nauwe aanraking met het kort te voren door den botanicus Pfeffer ontdekte verschijnsel der chemotaxis, de aantrekkingskracht of afstootingskracht (negatieve chemotaxis) van chemische stoffen o.a. ten opzichte van zich bewegende bacteriën en van leucocyten. Pekelharing ontdekte het feit, dat in een druppel lymphe van een kikvorsch onder het dekglas van een mikroskopisch praeparaat leucocyten actief voortkruipen in de richting van de onbeweeglijke miltvuurbacillen, om ze daarna in zich op te nemen; het laatste had Metschnikoff reeds te voren gezien. Dit is het uitgangspunt geweest van een reeks van proeven met miltvuur-bacillen en miltvuursporen in pakketjes van perkamentbladen, welke onder de huid van konijnen werden gebracht, mede om, behalve de phagocytose, den invloed van lichaamsvochten op het te gronde gaan van bacillen en sporen te leeren kennen.

Er werd dus experimenteel gewerkt in het laboratorium, zooals ook gebleken was uit het onderzoek van Dr. W. C. Mensonides, die promoveerde op een dissertatie: „Over den invloed van actieve hyperaemie op den lymphstroom".

De verhoudingen in de studentenwereld der aanstaande geneeskundigen waren wel verschillend van thans. Door hun kleine aantal was het persoonlijk contact met hun hoogleeraren gemakkelijker te verkrijgen en deze kenden de leerlingen spoedig door hun wijze van werken. Pekelharing heeft zich altijd veel moeite gegeven dit contact te bevorderen en tot zelfstandig onderzoek aan te sporen, ofschoon hij zich tegenover tragen en onverschilligen scherp kon uitlaten. Het aantal studenten in de faculteit der geneeskunde bedroeg 1 December 1888 volgens den Studentenalmanak 283. De titel van arts kon door den middelmatigen stu-

Fig. 7. Pekelharing in zijn familiekring

dent, die geregeld werkte, in ongeveer zes jaar worden verkregen; in 1888 waren het er te Utrecht 20. Voor de ijverige en meer begaafden was er bovendien gelegenheid tijdens de studiejaren in een der laboratoria een speciaal onderzoek te verrichten of reeds den grond te leggen voor een later te bewerken proefschrift. Ook was het voor enkelen mogelijk reeds vóór hun arts-examen tegelijkertijd bezoldigd assistent te zijn. Er werd dan hard gewerkt, ook Zaterdagsmiddags, wanneer de colleges en practica doorgingen. In de studentengezelschappen „Natura dux nobis et auspex" voor biologen en jonge medici en „Boerhaave" voor de candidaten, die het Ziekenhuis bezochten, werden voordrachten gehouden, waarin o.a. de resultaten van hun werk werden medegedeeld. Verscheidene hoogleeraren woonden als eerelid die vergaderingen van het gezelschap bij en namen aan de besprekingen deel. Pekelharing was een dergenen, die dat trouw deden, hetgeen hem niet verhinderde na afloop van zulk een avond-bijeenkomst thuis nog aan het werk te gaan om zich voor te bereiden voor zijn college van den volgenden dag of de wetenschappelijke litteratuur bij te houden. Het aantal vergaderingen van verschillenden aard, dat hij des avonds had bij te wonen en waarin hij gewoonlijk niet als figurant zat, was groot.

In de sectie-zaal van het Algemeen Ziekenhuis en in het pathologisch laboratorium werd Pekelharing bijgestaan door één assistent, één amanuensis en één bediende. Het terrein was klein en overzichtelijk, in het midden was een kamer voor de theoretische colleges zonder de bekende technische hulpmiddelen van thans. In een nevenvertrek werd in een practicum de mikroskopie verzorgd. In 1888 had Pekelharing het geluk tot assistent aan het laboratorium benoemd te zien den jongen arts Dr. K. F. Wenckebach, die in de school van den zoöloog-embryoloog Prof. A. A. W. Hubrecht en in die van den histoloog Prof. Th. W. Engelmann wetenschappelijk gevormd was. Ofschoon, zooals aanstonds zal blijken, de samenwerking van Pekelharing met dezen assistent in het pathologisch laboratorium maar van zeer korten duur is geweest, heeft zij geleid tot een vriendschap, welke verder gedurende hun geheele leven is blijven bestaan, niet het minst toen Wenckebach later tot hoogleeraar in de inwendige geneeskunde te Groningen, Straatsburg en Weenen was opgeklommen. Deze bleef steeds prijs stellen op het oordeel van Pekelharing over zijn publicaties als clinicus.

Donders zou 27 Mei 1888 den zeventig-jarigen leeftijd bereiken en dus met het begin van het volgend academiejaar aftreden als gewoon hoogleeraar in de physiologie. Het lag voor de hand, dat Prof. Engelmann zijn plaats zou innemen; de Faculteit had het College van Curatoren daaromtrent te adviseeren. Maar in dat geval moest worden voorzien in de bezetting van den vacanten leerstoel van Engelmann, die weefselleer, algemeene biologie en experimenteele toxicologie doceerde. Donders en Engelmann polsten hun medelid in de faculteit, Pekelharing, hoe hij er over dacht de vakken van den laatsten op zich te nemen. Hij had daarin aanvankelijk niet den geringsten lust, daar het onderwijs in de pathologische anatomie en in de algemeene pathologie hem voldoening gaf, de laatste tak van wetenschap hem gelegenheid gaf tot proefondervindelijk onderzoek en hij in de ontwikkeling der bacteriologie levendig belang stelde. Donders hield aan en Pekelharing, die als patholoog-anatoom steeds het onderzoek van weefsels was blijven verrichten, was niet afkeerig van de histologie, vooral als onderdeel der physiologie. Hij stelde voor, dat Engelmann hem dan tevens de geheele physiologische scheikunde zou afstaan, zoodat zijn leeropdracht zou worden: physiologische chemie en histologie, te doceeren aan de studenten vóór hun candidaats-examen.

Maar dan zou moeten worden voorzien in de vacature, welke zou ontstaan door zijn heengaan van het pathologisch laboratorium. De Faculteit zag daarvoor een bijzonder geschikten geleerde in den toenmaligen tijdelijken lector der anatomie Dr. C. H. H. Spronck, die te Amsterdam als assistent van den hoogleeraar in de pathologische anatomie Dr. C. H. Kuhn en als assistent van den hoogleeraar in de inwendige geneeskunde Dr. P. K. Pel, zich een goeden naam had verworven en bekwaam was om het werk van Pekelharing als patholoog in diens geest voort te zetten. Curatoren en de Regeering konden zich weldra geheel vereenigen met het plan der Faculteit, zoodat in den zomer van 1888 de gewenschte benoeming en de leeropdrachten aan de betrokken hoogleeraren volgden.

Pekelharing zou dus in September zijn intrede doen in het beroemde Physiologisch laboratorium aan de Van Wijckskade, waarvan Prof. Engelmann de Directeur werd. In de verdieping gelijkvloers was een afdeeling, welke door Donders voor scheikundige onderzoekingen was bestemd en deze werd nu het arbeidsterrein

van Pekelharing. Weldra werd die door aanbouw, mede van een collegekamer, uitgebreid, terwijl aan het uiteinde een hoogst bescheiden werkkamer voor den hoogleeraar ontstond waar in de volgende jaren veel arbeid door hem zou worden verricht.

De overgang van den Catharijnesingel naar de Van Wijckskade had tevens ten gevolge een verhuizing van het gezin Pekelharing naar een nieuw gebouwd huis aan de Maliestraat, dichter bij het physiologisch laboratorium gelegen.

In zijn afscheidstoespraak aan de studenten in 1918 heeft Pekelharing verklaard nooit berouw te hebben gehad van die verandering van werkkring. Hij was toen 40 jaar en nog in de volle kracht van zijn leven. En de Universiteit was bijzonder gebaat met den nieuwen leerstoel in de physiologische chemie, een vak van wetenschap, dat een afzonderlijke beoefening in ons land steeds meer behoefde.

## HOOFDSTUK VIII.

### RECTOR MAGNIFICUS.

Voor Pekelharing waren de gelukkigste jaren van zijn leven aangebroken, een periode, waarin hij zijn wetenschappelijke neigingen geheel kon volgen en in een vergadering van de Koninklijke Academie het resultaat zijner onderzoekingen terstond kon mededeelen. Als docent werd hij zeer gewaardeerd door zijn leerlingen en van de Faculteit der Geneeskunde was hij een gezaghebbend lid. Bovendien stelden velerlei kringen in zijn woonplaats en daarbuiten prijs op zijn medewerking voor een maatschappelijk doel, dat niet uitsluitend een geneeskundigen kant behoefde te hebben. Zoo werd hij in 1896 deftig Regent van de Fundatie der Vrijvrouwe van Renswoude te Utrecht en van het daarmede vereenigde Stads- en Ambachtskinderhuis, welke beide ten doel hebben de opvoeding van twee verschillende categoriën van weezen, waarvan de eerste bij gebleken begaafdheid zelfs aan de Universiteit kan studeeren. De Nederlandsche Vereeniging voor Psychiatrie en Neurologie had hem reeds in 1889 tot haar eerelid verkozen als bewijs harer hoogachting. De Hollandsche Maatschappij der Wetenschappen benoemde hem tot lid in 1897. Later in 1907 werd hij ook benoemd tot Regent van het Nederlandsch Gasthuis voor behoeftige en minvermogende ooglijders, waarvan Prof. H. Snellen Jr. toen de geneesheer-directeur was. Deze stichting had in 1894 een groote, nieuwe oogheelkundige kliniek betrokken.

Donders heeft die vervulling van zijn wensch niet meer mogen beleven, daar hij reeds in Februari 1889 was overleden. Aan Pekelharing ontviel daardoor een trouwe vriend en een machtige beschermer; zijn positie was echter zoo vast geworden, dat hij dien vroeger zoo gewenschten steun kon ontberen.

Ook in zijn gezin had hij geluk. Zijn vijf kinderen groeiden

voorspoedig op en zoowel zijn ega als hijzelf waren gezond en levenslustig. Wanneer hij bij het begin der zomervacantie wat vermoeid was, herstelde hij meestal spoedig door een verblijf in de natuur met zijn vrouw en oudste kinderen, zooals te Heidelberg of in Zwitserland. In 1893 werd hij echter vóór het einde van den cursus zoodanig gekweld door hoofdpijn, dat hij een zeereis naar de Noordkaap ondernam met zijn oudste dochter als gezelschap en daarbij volkomen rust nam, zoodat hij hersteld terugkeerde.

In het laboratorium vatte hij het hangende vraagstuk der bloedstolling aan en toonde hij de belangrijke rol aan, welke het calcium daarbij speelt. Bij de vorming van de vezelstof, de fibrine, in het stollingsproces is een ferment werkzaam; de studie daarvan bracht Pekelharing op het arbeidsveld der enzymen-werking, waarvan hij zijn geheele verdere leven vervuld bleef. Het is de katalytische werkzaamheid van bepaalde eiwitstoffen in slechts kleine hoeveelheden, welke een scheikundige omzetting tot stand brengen zonder daarbij zelf te gronde te gaan.

Dat de bloedstolling wordt verhinderd door een stof, welke de speekselklieren van den bloedzuiger afscheiden, om welke reden deze dieren in de geneeskunst veelvuldig werden gebruikt om lichaamsdeelen van den mensch van bloed te ontlasten, bracht Pekelharing tot een nader onderzoek daarvan. Het resultaat werd in een proefschrift van een zijner leerlingen Dr. J. M. Croockewit: „Over de kaken en speekselklieren van Hirudo medicinalis" in 1894 uiteen gezet.

Pekelharing vervolgde ook met kracht zijn vroegere peptonstudies betreffende de vertering van eiwit en kwam daarbij tot een dieper onderzoek van het enzym pepsine, dat bij onze spijsvertering in de maag van zoo groote beteekenis is. Hij heeft niet gerust, voordat hij die stof in zuiveren toestand, zooals hij zich dien voorstelde, had verkregen om de juiste werking daarvan te kunnen nagaan.

Voor den cursus 1896/97 was Pekelharing benoemd tot Rector magnificus der Utrechtsche Universiteit. Hare lotgevallen in dat tijdperk zijn door hem vermeld in de rede, welke hij in September 1897 hield, toen hij het rectoraat overdroeg aan zijn opvolger. De meest vermeldenswaardige gebeurtenis is het heengaan van Prof. Engelmann van de Universiteit , waar hij 26 jaren als hoogleeraar werkzaam was, naar Berlijn. Pekelharing spreekt zijn col-

legà, die zoo groote verdiensten voor de physiologie bezat, op waardeerende en hartelijke wijze toe. Hij volgde hem op als directeur van het laboratorium, welks beperkte ruimte hij zou deelen met Engelmans opvolger, Prof. H. Zwaardemaker.

De Groninger psycholoog Prof. G. Heymans heeft in zijn rectorale rede later gezegd, dat de hoogleeraar, die bij zulk een gelegenheid op de middaghoogte van zijn loopbaan staat, in een andere gemoedsstemming verkeert dan toen hij zijn ambt aanvaardde en dat zijn oordeel over het bereikte en het bereikbare in zijn vak door de jaren meer bezonken is. Dat is ook van toepassing op de redevoering, welke Pekelharing als Rector magnificus uitsprak den 26en Maart 1897, op den dies natalis der Universiteit. De eenvoudige titel is: „Opmerkingen over het verschil tusschen levende en doode stof", maar de inhoud is rijk aan gedachten. Het is de geloofsbelijdenis van den bioloog-chemicus, waarin deze de diepste natuurwetenschappelijke vraagstukken aanroert en in onberispelijke taal voordraagt. De physiologen van zijn tijd spraken gaarne over de tegenstelling van vitalisme en mechanisme en over de grenzen onzer kennis van het leven. Dubois-Reymond was in 1871 voorgegaan met zijn „ignoramus et ignorabimus", Bunge sprak in zijn inaugureele rede te Bazel in 1886 over de levenskracht, Huizinga liet zich in zijn voordracht op het vierde Natuur- en Geneeskundig congres te Groningen in 1893 eenigszins ironisch uit over de neo-vitalisten, die in hun werkpak niet van andere physiologen zijn te onderscheiden, en Pekelharing haalt deze drie voorgangers dan ook aan in zijn eigen betoog. Hij erkent daarin wel de mogelijkheid van het bestaan van nog niet bekende machten, maar hij bepaalt zich voorloopig toch liefst bij de hem bekende scheikundige verschijnselen, welke zich in het leven der cellen bij assimilatie van voedingsstoffen voordoen. Want daarin verschilt toch de groei van een kristal in een zoutoplossing van den groei van een levend organisme. Dat de celkern daarbij een belangrijke rol speelt, spreekt voor den histoloog van zelf. Nu moge in de vijftig volgende jaren de cytologie groote vorderingen hebben gemaakt en de leer der kernlissen of chromosomen belangrijk zijn vooruitgegaan, de invloed van de kern op het stofwisselingsproces binnen de cel is thans nog een raadsel gebleven, trots de vermeerdering van kennis, welke b.v. de weefselademhaling van Warburg ons heeft gebracht. En de studie der laagste organismen, de z.g. vira, heeft gemaakt,

dat de grens tusschen doode en levende stof moeilijker is te trekken.

Het vervolg op zijn rectorale rede is geweest de voordracht, welke Pekelharing een maand later heeft gehouden te Delft in een algemeene vergadering van het zesde Natuur- en geneeskundig congres. De titel is: „Hypothesen aangaande de scheikundige samenstelling der levende stof". Hij waagt het ook een blik in de toekomst te werpen. De verklaring van het leven moet gezocht worden in de scheikundige samenstelling der levende stof, waarin voortdurend intra-moleculaire beweging door de trilwijdte der atomen plaats heeft, welke zoowel de ontleding van moleculen door explosie, als de synthese van stoffen binnen de cel beheerscht. Men weet, dat er enzymen, oplosbare fermenten, bestaan, welke van het leven der cellen, waardoor zij gevormd zijn, iets medegekregen hebben. Zij zijn uiterst labiel, en zij bewerken chemische omzettingen in stoffen bij een temperatuur welke veel lager is dan die, waarbij zulke processen op andere wijze in het laboratorium plaats vinden. Enzymen zijn als het ware afgesplinterde brokken van levende moleculen, waarin het samenstel der atomen nog korten tijd bewaard is gebleven. Ligt het niet voor de hand, dat men begint met de studie van de samenstelling van zuiver bereide enzymen? En is het niet waarschijnlijk, dat de organische phosphor-verbindingen, welke men in de bekende enzymen, fibrineferment, lebferment, pepsine, vindt, een essentieel bestanddeel zijn van de levende cel, zoowel van de kern, als van het protoplasma? Aldus Pekelharing, die een geheel werkprogramma ontwikkelt om zijn hypothesen te toetsen aan een nader chemisch onderzoek.

## HOOFDSTUK IX.

### ONDERZOEKER OP HET GEBIED DER PHYSIOLOGISCHE CHEMIE EN DER HISTOLOGIE.

In September 1897 was met de overdracht van het rectoraat het glorieuze jaar ten einde, waarin Pekelharing en zijn ega in de universiteitskringen en in het openbare leven, zooals dat de gewoonte is, op den voorgrond waren getreden. De hemel scheen helder, hun gezin groeide naar wensch op, zij hadden het volgend jaar hun zilveren bruiloft in het vooruitzicht. Hun oudste zoon stond op het punt van te promoveeren in de rechtswetenschappen en de tweede zoon was juist naar Indië vertrokken als chemicus bij een suikerfabriek. Geheel onverwachts trof dit gelukkig gezin den derden November de groote slag door het overlijden van de Moeder, die er het lichtende middelpunt van was. Pekelharing verloor in zijn vrouw een trouwen steun, die zijn werk verlichtte en die een genoeglijke huiselijke sfeer schiep, waarin oud en jong welkom was. Hij is dat verlies nooit geheel te boven gekomen, hoezeer zijne dochters zich vóór haar huwelijk jaren lang beijverd hebben de traditie van het gastvrij huis aan de Maliestraat voort te zetten en hoog te houden.

Pekelharing ondervond van alle zijden de meest hartelijke blijken van deelneming in zijn leed, ook in ruime mate van zijn leerlingen, toen hij zoo plotseling zijn lessen had moeten afbreken. Voordat hij die den 17den November ging hervatten, richtte hij tot hen persoonlijk in druk een schrijven waarin hij, die voor het groote meerendeel zijner leerlingen niet anders dan de gestrenge verstandelijke professor was, uiting geeft aan zijn warm gemoed. Hij zegt daarin: „Uw belangstelling heeft mij zeer getroffen. Verreweg de meesten van U kennen mij tenauwernood. De wijze waarop wij met elkander in aanraking komen, geeft ons zoo weinig gelegenheid meer van elkander te zien dan de dingen, die het verstand betreffen. Dat door U medegevoel betoond is voor het-

Fig. 8. Physiologisch laboratorium aan de Van Wijckskade te Utrecht

geen mij tot in het diepste van mijn hart ontroert is mij weldadig geweest. Ik ben U daar hartelijk dankbaar voor. Ik breng U mijn dank schriftelijk, omdat ik weet, dat ik de kracht zou missen om daarover als wij weder in de collegekamer samenkomen, een woord te zeggen."

Aanvankelijk trok Pekelharing zich wat terug uit het openbare leven en bleef 's avonds meer te midden van zijn gezin, maar hij zorgde er nauwlettend voor, dat zijne leerlingen geen schade zouden ondervinden van zijn gemoedstoestand. In het laboratorium ging alles gewoon zijn gang; daar werkten verscheidene promovendi. Er vertoonde zich echter een verschijnsel bij den professor, dat meer en meer in het oog viel, n.l. het beven zijner handen. Het kenmerkend symptoom eener bekende ziekte was het niet en daarom gaf het ook geen directe zorg. De buitenwereld had reeds voor jaren gezegd: het komt van te veel rooken, want van 's morgens vroeg tot 's avonds laat vond men Pekelharing met zijn sigaar. Een jaar volgehouden absolute abstinentie van tabak had niet het minste effect gehad, doch was een kwelling voor den geheelonthouder geweest. Tot zijn dood heeft Pekelharing toen stevig door gerookt en onafhankelijk daarvan is het beven steeds toegenomen, hetgeen aan zijn fijn schrift en zijn handteekening te zien is, zoodat de schrijfmachine reeds in gebruik moest worden genomen, toen deze nog een bijzonderheid bij een particulier was.

Zijn plichtsbesef hield Pekelharing onder alle omstandigheden des levens staande en in de jaren, die nu volgden, hij was immers nauwelijks de vijftig voorbij, ontplooide hij wederom een groote werkkracht, zoowel op wetenschappelijk, als op maatschappelijk gebied. Het was hem een behoefte de vruchten van zijn eigen werk, aan vakgenooten kenbaar gemaakt in de Verslagen en Mededeelingen van het Physiologisch laboratorium en in de Verslagen van de Koninklijke Academie van wetenschappen, ook ten goede te doen komen aan het ontwikkelde publiek, waartoe hij zich richtte, zooals in het Album der Natuur. Hij volgde daarin na den Groningschen hoogleeraar in de Physiologie Dr. D. Huizinga, die een groote gave bezat natuurwetenschappelijke vraagstukken op boeiende wijze eenvoudig en klaar voor hoorders en lezers uiteen te zetten. Toen diens „Schetsen uit het leven" na zijn dood wederom waren uitverkocht, richtte de uitgever zich dan ook tot Pekelharing om een derden druk daarvan persklaar

te maken met de noodzakelijk aan te brengen vernieuwingen. In het voorbericht schrijft deze in 1906: „Ik hoop iets te hebben bijgedragen tot het doen voortduren van den heilzamen invloed door Huizinga zoovele jaren op de verbreiding van kennis omtrent het leven geoefend."

In 1902 was reeds verschenen een kleine brochure van de hand van Pekelharing: „De volksvoeding en de accijns op suiker", uitgegeven door den in dat jaar gestichten Anti-suikeraccijnsbond. De Heer G. Birnie te Deventer had gedurende verscheidene jaren, nadat hij in het Indisch Genootschap een voordracht had gehouden over suiker als voedingsmiddel, geijverd voor de verlaging van den suikeraccijns. Dit had terstond de warme instemming gehad van Pekelharing, die natuurlijk de stofwisseling der koolhydraten bestudeerde. Er waren dan ook vriendschapsbetrekkingen ontstaan tusschen hen beiden en toen in 1902 te Wageningen de anti-suikeraccijnsbond was opgericht, in wiens statuten als doel werd aangegeven verlaging, zoo mogelijk afschaffing van suikeraccijns, heeft Pekelharing zich steeds beijverd dat doel na te streven. Ook is hij in 1905 ondervoorzitter van den bond geweest.

In genoemde brochure zet Pekelharing op heldere en bevattelijke wijze de physiologische beteekenis uiteen van het gebruik der suiker, welke in de Nederlandsche fabrieken uit beetwortelen voor onze consumptie wordt bereid. Maar hij betoogt tevens, dat de suiker, welke niet alleen als het volkomen zuivere koolhydraat, doch ook als smaakprikkel voor de afscheiding van het maagsap aan de spijsvertering zeer ten goede komt, voor de volksvoeding nog te weinig beteekenis heeft, omdat zij wegens den zwaren accijns veel te duur is, in tegenstelling b.v. met den prijs, dien de Engelschman daarvoor betaalt. De minvermogende, die veel meer dan de welgestelde moeite heeft zich een smakelijk voedsel te verschaffen, lijdt naar verhouding het meest onder dien accijns, welke daarom een slecht belastingobject is, terwijl die op het vleesch daarom reeds was afgeschaft. De arbeider heeft behoefte aan veel meelspijzen, liefst met suiker gemengd voor den smaak, waarvan de invloed niet te verwaarloozen is. Bovendien is de suiker een snelwerkende krachtshersteller na overmatigen spierarbeid bij krachtspraestaties bv. in het leger en in de sport. Helaas hebben de opeenvolgende Ministers van Financiën slechts weinig gehoor gegeven aan de vertoogen van den anti-suiker-

accijnsbond; de finantiëele omstandigheden sedert den eersten wereldoorlog zijn voor de verwezenlijking van zijn doel ongunstig geweest.

Er is nog een andere reden, waarom ik bij deze eenvoudige, populair geschreven brochure over volksvoeding blijf stilstaan. Op blz. 12 treft mij de volgende passage, nadat Pekelharing had verklaard, wat de beteekenis is van de verschillende soorten van eiwit in het voedsel. „Ook is het nog nooit gelukt — ondanks vele pogingen — dieren langer dan enkele weken in het leven te houden met voedsel uit eiwit, koolhydraten, vet en minerale zouten, in de verhouding, waarin die stoffen in natuurlijk voedsel voorkomen, samengesteld. Er moeten dus in onze voedingsmiddelen stoffen, die voor ons onontbeerlijk zijn, voorkomen, waarvan men òf den aard nog in het geheel niet kent; òf, zoo men die stoffen zelven wel heeft leeren kennen, niet weet dat, en in welke hoeveelheid zij voor de instandhouding van het lichaam noodig zijn."

Deze gedachte was reeds vroeger in 1880, uitgesproken door Dr. N. Lunin, een leerling van Prof. G. von Bunge te Bazel, die in het physiologisch laboratorium aldaar proeven met muizen had verricht, die hij voederde met rietsuiker en met vlokken van gestolde melk. Pekelharing nu gaf in zijn laboratorium aan witte muizen eenigszins ander voedsel, dat volgens wetenschappelijk gevonden verhoudingen werd samengesteld, n.l. brood, gebakken uit caseïne, albumine, rijstmeel, reuzel en een mengsel van alle zouten, die er in behooren voor te komen. De dieren stierven dan toch, terwijl water als drank werd gegeven. Hij zegt: „In de eerste dagen gaat het goed, het brood wordt gretig geknabbeld en de muizen zien er gezond uit. Maar al spoedig vermageren zij, de eetlust vermindert en binnen vier weken zijn alle dieren dood. Wordt echter in plaats van water melk te drinken gegeven, dan blijven zij gezond, ofschoon de hoeveelheid eiwit, melksuiker en vet, die zij met de melk opnemen uiterst onbeduidend is in vergelijking met hetgeen het brood, waarmee zij gevoed worden, bevat." Ook de wei van melk, waaraan caseïne en vet zijn onttrokken, is voldoende. Hij zegt verder: „Mijn bedoeling is in het licht te stellen, dat er in de melk nog een onbekende stof voorkomt, die reeds in zeer kleine hoeveelheid voor de voeding van overwegend belang is. Ontbreekt die stof, dan verliest het organisme het vermogen om de bekende hoofdbestanddeelen van het

voedsel goed te gebruiken; de eetlust gaat verloren en bij schijnbaren overvloed sterven de dieren van gebrek."

Die stellige uitspraak werd gedaan den 3den Juli 1905 in een voordracht: „Over onze kennis van de waarde der voedingsmiddelen uit chemische fabrieken", gehouden in de Algemeene vergadering der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst te Amsterdam, en is opgenomen in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde van 1905. Tweede helft, blz. 111. Die belangrijke mededeeling, eenigszins terloops in een rede gedaan, heeft destijds niet die aandacht getrokken, welke zij verdiende en is ook eerst veel later in de internationale pers doorgedrongen. Pekelharing's bescheidenheid hield hem er van terug een ontdekking aan de wereld aan te kondigen, zoolang de stoffen, die hij zocht, niet nader door hem waren te bepalen, laat staan er den chemischen vorm aan te geven. Hij was altijd uiterst huiveris reclame te maken voor zichzelf en wars van eenig winstbejag, wanneer er munt zou zijn te slaan uit een vondst, in zijn laboratorium gedaan.

Het was de tijd, waarin Eijkman en Grijns reeds hun anti-beriberi-stof in het zilvervlies der rijst en in katjanghidjoe-boonen hadden aangetoond en Pekelharing had natuurlijk voor hun arbeid, verricht in het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden, de grootste belangstelling. Indien hij toen, wat Funk in 1912 heeft gedaan, den naam vitamine of een dergelijk woord voor de wereld had uitgesproken tot kenschetsing van het begrip edelstof, waarnaar bij ondoelmatige voeding hongerend wordt verlangd, dan zou zijn naam in de geschiedenis van het nieuwe hoofdstuk der physiologische scheikunde luider hebben geklonken. Van Amerikaansche zijde is later verklaard: „It is to be regretted that Pekelharing refrained from publishing any of his experimental data." Aan Th. B. Osborne en L. B. Mendel is het voorbehouden geweest in 1911 aan te toonen, dat een onbekende stof het weerstandvermogen en den groei van jonge dieren bevordert, welke in levertraan, boter, rundvet en eidooiervet voorkomt, terwijl Prof. F. Gowland Hopkins in zijn laboratorium te Cambridge dergelijke proeven als Pekelharing deed, met ratten verrichtte. Men gaf toen aan die geheimzinnige stof den naam van vitamine A.

De samenstelling en de beteekenis van de vetten voor het organisme, zoowel ten opzichte van de voeding, als in het levende lichaam van mensch en dier, had anders reeds de volle aandacht

van Pekelharing, zoowel physiologisch als histologisch. In een keurig artikel in het Album der Natuur van 1906: „De rol van het vetweefsel bij de warmbloedige dieren", beschreef hij voor den leek de waarde van het vet, mede als een beschuttende stof tegen warmteverlies van het lichaam b.v. bij den walvisch met zijn groote hoeveelheid traan, en bovendien als een mechanisch nuttig weefsel tusschen de afzonderlijke spieren van de ledematen bij haar contracties, die de krachtige bewegingen tot stand brengen.

Pekelharing was behalve bio-chemicus physioloog in algemeenen zin en histoloog in het bijzonder. Aan het tweede deel van zijn onderwijstaak arbeidde hij in zijn laboratorium en deed hij er anderen arbeiden met niet minder toewijding dan aan zijn zuiver scheikundig werk. Voor het onderwijs en het practisch werk in de weefselleer had hij een afzonderlijken assistent, aanvankelijk Dr. M. J. van Erp Taalman Kip, later Drs. W. J. de Wilde. Eenige studenten wist Pekelharing aan te sporen een histologisch onderwerp te bewerken en daarover een proefschrift te schrijven, zooals Dr. W. R. H. Kranenburg, die de zoutzuur- en de pepsine afscheidende cellen van de maagkliertjes nauwkeurig beschreef.

Met den zoöloog Dr. C. C. J. Vosmaer deed Pekelharing in 1889 een histologisch-physiologisch onderzoek over de kraagcellen bij sponzen en het opnemen van voedsel bij deze Coelenterata. Over het bindweefsel bij den oester schreef hij in 1902 op verzoek van Dr. P. P. C. Hoek. Hij vond, dat de bindweefselcellen aldaar de stapelplaats zijn van glycogeen, doordat zij groote blazen vormen, waarin die stof is opgehoopt, evenals het vet in de vetcellen. Zijn leerling Dr. P. W. C. M. Busch schreef in 1905 een dissertatie over de localisatie van het glycogeen bij enkele darmparasieten, zooals bij lint- en spoelwormen. Hier wordt het glycogeen intra- en extracellulair opgehoopt aangetroffen in het tijdperk, waarin de geslachtsproducten dat voor hun ontstaan behoeven.

In de colleges voor zijn studenten en bovenal in zijn in 1905 verschenen boek: „Voordrachten over weefselleer" heeft Pekelharing steeds zijn opvattingen van het wezen en van de beteekenis der histologie verdedigd. Zij is niet zuivere morphologie, is niet hetzelfde als mikroskopische anatomie, waarvan sommige Duitsche leerboeken den indruk geven; het omvat daarentegen zoowel den bouw van de weefselelementen, in de eerste plaats van de cellen, maar tevens hun onderscheiden functies en verschillende scheikundige samenstelling in verband met die verrichtingen. De

cytologie en de histologie trachten de grondslagen te leeren kennen, waarop de groei en de functie der organen in het levende organisme berusten, dus hun assimilatie- en dissociatieverschijnselen in chemischen zin, hetgeen beteekent het in zich opnemen van stoffen, die worden aangevoerd, en het uitscheiden van stoffen eener andere samenstelling. In de stofwisseling en in de voortplanting tengevolge van deeling der cel wordt het voornaamste kenmerk van het leven gevonden in tegenstelling van de doode stof, welke wel kan groeien, zooals een kristal, of van binnen uit bewegingsverschijnselen kan vertoonen, zooals een metalen veer.

Pekelharing heeft met het schrijven van zijn boek in het jaar 1904 een kolossaal stuk arbeid verricht, dat origineel Nederlandsch is, maar van de vele ontdekkingen op histologisch gebied in de geheele wetenschappelijke wereld een onpartijdig beeld geeft. Het boek is bovendien voorzien van tal van oorspronkelijke teekeningen naar mikroskopische praeparaten, met vaardige hand vervaardigd in het laboratorium op aanwijzing van den schrijver door den student H. Eysbroek.

De latere hoogleeraar in de Physiologie aan de Veeartsenijkundige Hoogeschool te Utrecht, Dr. M. C. Dekhuijzen, heeft in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde van 1905 twee opstellen geschreven, bedoeld als boekaankondiging van Pekelharing's werk, waarvan hij de groote waarde voor geneeskundigen en zoölogen geestdriftig uiteen zet. Hij roemt vooral de uiterst onpartijdig wel overwogen schifting van het enorme studiemateriaal, waardoor de lezer in onberispelijke taal een klaar begrip kan krijgen van den stand van vele biologische vraagstukken en van nog onopgeloste vraagpunten op histologisch gebied van mensch en dier. Inderdaad spreekt in deze voordrachten de geheele persoon van Pekelharing als leermeester tot zijn toehoorders. Hij vraagt van hen geduld om het voor en tegen van een opgeworpen meening of van een principiëel standpunt aan te hooren, dikwijls aan hen en aan de toekomst overlatend, welke slotsom daaruit te trekken valt; het is en blijft een streng wetenschappelijk werk, waarin elke uitspraak verantwoord is. „Wat het lezen van de verschillende hoofdstukken, niet het minst van de Inleiding aangenaam maakt, is de historische zin van den schrijver, welke niet alleen het hoe, maar ook het waarom in de geschiedenis van menig onderwerp verhaalt."

In een zijner inleidingen, welke Pekelharing gewoon was te houden bij de opening zijner colleges na de zomervacantie waarschuwt hij echter de jonge studenten, dat zij niet moeten meenen te kunnen volstaan met ijverige toehoorders te zijn of een boek met afbeeldingen over histologie in zich op te nemen, maar dat het ware inzicht eerst wordt verkregen door zelf practisch te werken, in het studie-materiaal en zichzelf aldus beelden voor oogen te scheppen, die het geheele leven geestelijk eigendom blijven van den medicus, hoe de verklaring zich ook moge wijzigen. Hij heeft altijd in zijn onderwijs zich verzet tegen het zweren bij den meester, hoezeer zijn leerlingen op zijn oordeel bouwden. Zijn wijze van doceeren was vruchtbaar voor het leven, wat later door velen is erkend en menige sarkastische opmerking tegen den beginneling, die zich vergiste bij het aanschouwen van een mikroskopisch praeparaat, is hem vergeven, omdat de bedoeling niet boosaardig, doch paedagogisch was.

Pekelharing's boek is in 1917 herdrukt, toen het door den schrijver op verzoek van den uitgever was herzien en bijgewerkt tot de hoogte van den tijd, hoewel hij in den aanhef van de voorrede schrijft: „In de twaalf jaren sedert het verschijnen van de eerste uitgaaf is de stand der weefselleer niet aanmerkelijk veranderd." Het boek moge thans verouderd zijn, lezenswaard is het zeker nog voor dengene, die zich in algemeene biologische beschouwingen wil verdiepen en daarbij de historie recht wil doen wedervaren, waarop Pekelharing zoo gesteld was en die hij ook beheerschte. Zooals later zal blijken, o.a. wanneer de uitgave van de Opuscula door het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde ter sprake komt, bezat Pekelharing bij al zijn voortvarendheid en zijn blik in de toekomst ook een rechtvaardig oordeel over het werk van zijn voorgangers op geneeskundig gebied. Men leze het eerste hoofdstuk van zijn boek, dat aanvangt met den zin: „Wat heeft voor den aanstaanden geneeskundige de studie der histologie, der weefselleer, te beteekenen?"

In dezelfde jaren, waarin de genoemde onderwijstaak Pekelharing zoozeer in beslag nam, wist hij tijd te vinden voor de behartiging van een maatschappelijk belang, dat de bevolking en ook de Regeering meer en meer vervulde, n.l. de bestrijding van het drankmisbruik. Daartoe was in 1904 de Drankwet tot stand gekomen, hoewel daarbij van een algemeen verbod van den verkoop van sterken drank in ons land geen sprake was. Bij de ver-

eenigingen, welke in meerdere of mindere mate hun eischen formuleerden, en bij het publiek bestond verschil van meening omtrent schadelijkheid van het matig gebruik van alcohol, dat niet tot drankzucht leidt. Pekelharing nam daarbij een gematigd standpunt in. Hijzelf gevoelde zich wel bij een glas licht bier des avonds, wanneer hij ingespannen werkte en hij zou zich niet gaarne het genot van een glas wijn hebben ontzegd, wanneer hij in goed gezelschap verkeerde bij opgewekt discours. Hij was allerminst asceet en wist een feestelijken maaltijd als het pas gaf, zeer te waardeeren. Toch gevoelde hij genoeg den ernst van het maatschappelijk vraagstuk van het drankmisbruik, dat anderen dreef tot geheele onthouding, om zelf niet van harte mede te werken tot een levenshouding in dat opzicht, welke hem geoorloofd en wetenschappelijk verantwoord voorkwam.

Pekelharing schaarde zich onder de voorstanders van den in 1875 opgerichten Volksbond tegen drankmisbruik, die in de drankvrije koffiehuizen, welke deze alom deed verrijzen of steunde, de nuttiging van b.v. een glas bier toeliet. En zooals het steeds ging, wanneer Pekelharing in het maatschappelijk leven partij koos en dit niet verheelde, zooals het met zijn eerlijken aard strookte, werd er al spoedig wegens zijn persoonlijke eigenschappen beslag op hem gelegd en werd hij tot een bestuursfunctie geroepen. En daar hij niets ten halve deed, volgde daarop meestal een voorzitterschap gedurende korteren of langeren tijd met de verantwoordelijkheid, daaraan verbonden, aanvankelijk in een plaatselijke afdeeling, daarna in een landelijke vereeniging met een hoofdbestuur.

Pekelharing had reeds in 1902 op het Zevende Congres voor Openbare Gezondheidsregeling te Zwolle een voordracht gehouden: „Over den invloed van alcohol op de gezondheid". Onder alcoholisme verstaat hij: „het verslaafd zijn aan alcoholische dranken in zoodanige mate, dat, al komen in het oog vallende verschijnselen van dronkenschap daarbij niet zeldzaam voor, op den duur toch een achteruitgang, een ziekelijke verandering van allerlei organen van het lichaam onvermijdelijk is, dat is in onze samenleving een zoo schromelijk voortwoekerend kwaad, dat daarin wel degelijk een gevaar voor de volksgezondheid gezien moet worden."

In genoemde voordracht, welke in de Handelingen van het zevende Gezondheidscongres te lezen is en in 1909 nogmaals op-

Fig. 9. Werkkamer in het laboratorium

nieuw is uitgegeven door den Volksbond als vlugschrift, gaf Pekelharing eerst een uiteenzetting van de physiologische werking op het lichaam van dranken, die bepaalde hoeveelheden aethylalcohol bevatten en behandelde hij de vraag, in hoeverre deze als „spaarmiddel" van voedsel is te beschouwen, in het bijzonder van eiwit. Een alcoholische drank is in elk geval dan een duur spaarmiddel. Evenwel kan de vertering van het voedsel, dat wij noodzakelijk behoeven, door alcohol worden bevorderd, niet alleen, omdat onze dranken, welke een klein of grooter percentage alcohol bevatten smaakprikkels zijn, gunstig voor de spijsvertering, maar bovendien omdat matige hoeveelheden alcohol na overgang in het bloed in het bijzonder de klieren van het maagslijmvlies, die het zoutzuur afscheiden, prikkelen tot secretie en aldus de vertering van eiwit in het voedsel bevorderen. Ook de spieren kunnen, vooral als zij vermoeid zijn geworden, door kleine giften alcohol aanvankelijk weder tot grooter activiteit worden gebracht, hetgeen bij een tijdelijke uitputting momenteel nuttig kan zijn. Intensieve hersenarbeid wordt niet bevorderd, eerder tegengegaan, zelfs door een kleine dosis alcohol, maar in het dagelijksch verkeer met menschen kunnen remmende invloeden van de hersenen tijdelijk worden weggenomen: „Men spreekt niet van een achteruitgang van een machine, die sneller werkt, omdat de spanning van den remtoestel kleiner is geworden."

Een belangrijk punt in het betoog van Pekelharing was de vermeerdering van de afscheiding van het maagsap tengevolge van het gebruik van gewone alcoholische dranken vóór of bij den hoofdmaaltijd in matige hoeveelheden. Dit nu was van hem niet een losse bewering, maar berustte op hetgeen hij in zijn laboratorium experimenteel bij dieren had waargenomen.

En hiermee betreden wij weder een belangrijk deel van het werk van Pekelharing n.l. als experimentator. Hij had het geluk in een laboratorium te zijn, waar door Donders en Engelmann bij proefdieren was onderzocht en gecontroleerd, hetgeen sommige levensverrichtingen van den mensch in een helderder daglicht kon stellen. Er was gelegenheid om proefdieren te houden, ze, zoo noodig, te onderwerpen aan bepaalde operaties onder narcose, ze daarna op bepaalde wijze te voederen en hun gedrag dan in verschillend opzicht waar te nemen of te registreeren. Daarbij stond de groote hulpkracht van den technicus Kagenaar ook ter beschikking van Pekelharing. Het verwijt aan de wetenschap van

hen, die zich als tegenstanders van „vivisectie" opwierpen uit deernis met het proefkonijntje of met het Guineesch biggetje, die werden opgeofferd, heeft Pekelharing meermalen ontzenuwd. Hij was onder de bekoring gekomen van de groote resultaten, welke de Rus I. P. Pawlow in diens laboratorium te Petersburg had bereikt met physiologische waarnemingen bij honden, die een maagoperatie met fistelvorming hadden ondergaan en verder gewoon doorleefden en aten terwijl het mogelijk was het door hen afgescheiden maagsap onder verschillende omstandigheden nauwkeurig chemisch te onderzoeken.

Pekelharing had in 1901 den hoogleeraar in de heelkundie A. Narath bereid gevonden een jongen krachtigen hond voor hem te opereeren, alsof het een ziekenhuispatiënt was, zoodat hij na genezing der wond bij het dier precies kon nagaan welke de invloed op het maagsap was van een bepaalde hoeveelheid alcohol, welke dien hond was toegediend met zijn gewoon voedsel van vleesch of in andere gevallen door middel van een clysma in den endeldarm. De beschrijving van die subtiele, te voren zeer nauwkeurige overwogen experimenten, is te vinden in de Onderzoekingen van het Physiologisch laboratorium te Utrecht en bovendien in een uitvoerig artikel in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde van 1902, waarin Pekelharing tot de volgende slotsom komt: „Zoo is er dus inderdaad een verklaring te geven van de oude gewoonte om den maaltijd met het gebruik van alcoholische dranken te verbinden. Ieder zal wel inzien dat deze verklaring niet gelijkgesteld mag worden met een verdediging. De gezonde mensch heeft, als hem smakelijk voedsel in voldoende hoeveelheid ten dienste staat, waarlijk geen alcohol noodig om hem dat te helpen verteren. Menigeen, die zich na een dag van zwaren arbeid en velerlei zorgen aan tafel zet, kan zich gezond noemen en toch in den smaak van het voedsel alleen geen voldoenden prikkel vinden voor de cellen der maagklieren. Indien dan door een geringe hoeveelheid alcohol de digestie bevorderd en daardoor de eetlust opgewekt wordt, is er, naar ik meen, geen reden om het glas wijn of bier niet als een heilzaam geneesmiddel te beschouwen. Waar de grenzen gelegen zijn, moet beproefd worden niet alleen voor ieder individu, maar voor denzelfden mensch onder verschillende omstandigheden te bepalen."

Het onderwerp: „Over den invloed van alcohol op de cellen der maagkliertjes" heeft Pekelharing ook uit wetenschappelijk

oogpunt niet losgelaten. Hij heeft daarover in 1907 nog een voordracht gehouden op het Elfde Vlaamsch Natuur- en Geneeskundig Congres te Mechelen.

Maar uit maatschappelijk oogpunt is hij in den Volksbond tegen Drankmisbruik steeds blijven strijden tegen een overmatig of verkeerd gebruik van alcohol en heeft hij, in de eerste plaats in zijn woonplaats, en ook als voorzitter van het hoofdbestuur o.a. in 1907, de middelen helpen aangrijpen om het misbruik tegen te gaan. Daartoe behoorde ook het verbeteren van gelegenheid tot ontspanning van den werkman na diens dagtaak en verder niet het minst de verbetering der volksvoeding zonder alcohol. Een poging daartoe was o.a. een tentoonstelling, welke in 1907 door de Afdeeling Utrecht met medewerking van de Industrie- en Huishoudschool door haar werd gehouden en waarvoor ook de Koningin-Moeder haar belangstelling toonde door een bezoek.

Verbetering der volksvoeding was inderdaad het ideaal, hetwelk Pekelharing in de komende jaren steeds meer nastreefde op grond van zijn wetenschappelijk chemisch werk. Zooals wij reeds zagen, verzuimde hij geen gelegenheid om zijn denkbeelden over voeding ook van zieken ter kennis te brengen van de praktizeerende geneeskundigen, o.a. toen hij in de Algemeene vergadering der Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst van 1905 sprak „Over onze kennis van de waarde der voedingsmiddelen uit chemische fabrieken", waarmede hij de producten, welke voornamelijk in de behoefte aan gemakkelijk verteerbaar eiwit meende te voorzien, aan een kritische beschouwing onderwierp.

Telkens, wanneer daarvoor reden bestond, spoorde hij de Redactie van het Nederlandsch Tijdschrift aan, een artikeltje van zijn hand op te nemen, niet alleen over een wetenschappelijk vraagstuk van den dag, doch ook over maatschappelijk geneeskundige onderwerpen, vooral wanneer deze betrekking hadden op den geneeskundigen stand.

Ook herdacht hij dikwijls het verlies van een der geneeskundige corypheën door den dood in een gevoelvol „In memoriam", hetzij spontaan, hetzij op verzoek der redactie, en dan op zeer korten termijn. Pekelharing kende en schatte zijn menschen naar waarde. Een enkele maal, zooals na het overlijden van Prof. B. J. Stokvis, vroeg hij ook daarvoor plaats in een buitenlandsch tijdschrift, in dat geval de Münchener medizinische Wochenschrift, of in het tijdschrift Janus, dat in het Fransch verscheen. Maar bovenal

was hem het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde lief om daarin zijn stem te doen hooren aan de medische wereld en met de opeenvolgende beheerende redacteuren stond hij steeds in vertrouwelijke briefwisseling.

Pekelharing was er de man niet naar om in het openbaar zijn meening over goed en kwaad, recht en slecht te verzwijgen of te verdraaien, maar wel wist hij zich in zijn uitlatingen te beheerschen en nooit was hij grof. In de bedoelde brieven kon hij somtijds nog openhartiger zijn en deze werpen daarom op zijn persoon meermalen nog een scherper licht. Hij kan de dingen, die hem niet bevallen, soms zeer raak neerschrijven, zoodat men den indruk krijgt, hier is een man uit één stuk aan het woord, wiens invloed groot is en wiens oordeel wordt gerespecteerd.

## HOOFDSTUK X.

### VIJF EN TWINTIG JAAR HOOGLEERAAR.

Den 21en September 1906 zou het 25 jaar zijn geleden, dat Pekelharing zijn ambt van hoogleeraar aanvaardde. De Redactie van het Tijdschrift achtte dit een welkome gelegenheid om hem te eeren. Zij wilde trachten een feestbundel uit te geven met bijdragen van vele geneeskundigen, zooals in 1888 bij den zeventigsten verjaardag van Donders was tot stand gekomen. Het geld daarvoor werd reeds bijeengebracht. Toen Pekelharing vermoedde, dat men een grootsche feestviering voorbereidde, gaf hij te kennen, dat zulks hem niet aangenaam was, omdat hij daarbij zijn overleden vrouw te zeer zou missen en hij tot luidruchtig vertoon nog niet was gestemd. De redactie liet toen haar eerste plan varen, maar wenschte toch harerzijds een bewijs van hulde te brengen aan den persoon van Pekelharing, gelijk de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst deed door hem het eerelidmaatschap aan te bieden. De redactie wilde in elk geval een feestnummer van het Tijdschrift 22 September doen verschijnen met een zeer waardeerende levenssbeschrijving van den jubilaris malgré lui van de hand van zijn vriend Prof. Dr. C. Winkler en met eenige bijdragen van hoogleeraren in de physiologie, zijne collega's.

De leerlingen van Pekelharing, ouderen en jongeren, uit een vroegere en een latere periode, wenschten een goed portret van hem te doen vervaardigen door een bekwaam kunstschilder en vroegen hem voor dezen te willen poseeren. Hij stemde toe, mits het portret niet aan hem zou worden aangeboden, doch ergens zou worden bewaard om na zijn dood in de galerij van de Senaatszaal der Universiteit een definitieve plaats te vinden. De bekende portretschilder Jan Veth kreeg de opdracht van de inmiddels gevormde commissie en Pekelharing knoopte met dezen een vriend-

schapsbetrekking aan, die de uitvoering van het werk ten goede kwam. Pekelharing zelf was 21 September 1906 niet in het land, kon er zich niet aan onttrekken, dat hem later persoonlijk een fraai gecalligrapheerd diploma van eerelidmaatschap der Maatschappij in een hoofdbestuursvergadering werd overhandigd, maar verschoonde zich tegenwoordig te zijn bij de voorloopige plaatsing van het weldra gereed gekomen portret in de bibliotheekkamer van het nieuwe Pathologisch Instituut, waar het door de commissie aan de hoede van den hoogleeraar-directeur C. H. H. Spronck werd toevertrouwd. Toch was Pekelharing in zijn hart niet ongevoelig voor deze blijken van sympathie en erkenning zijner verdiensten.

Pekelharing had als 25-jarig hoogleeraar bijna den leeftijd van zestig bereikt, maar wist nog niet van rusten of van arbeiden in een meer gematigd tempo, totdat de natuur hem daartoe een wenk gaf. Evenwel het onderwijs in twee voortdurend uitgroeiende takken der physiologie, het jaarlijks toenemend aantal leerlingen en zijn streven om deze in het laboratorium nauwkeurig te leeren werken, bezwaarden hem en de steun, dien hij daarbij had van de tijdelijke assistenten was niet voldoende. Indien hij zijn onderwijstaak zou blijven vervullen, zooals hij die opvatte, moest hij de zekerheid hebben van te worden bijgestaan door twee bekwame hulpkrachten, een voor de chemie en een voor de histologie. Hij drong daarop krachtig aan bij Curatoren, wist zich van hun steun bij de Regeering te verzekeren en vond de twee door hem gewenschte personen bereid, ondanks een schrale bezoldiging, hem hun geheele werkkracht te geven. In September 1908 kwamen Dr. W. E. Ringer en Mejuffrouw Dr. M. A. van Herwerden elk hun plaats innemen in het Physiologisch laboratorium en aanvaardden de taak, die zij tot het eind van Pekelharing's werkzaamheid aldaar zouden blijven vervullen tot diens groote tevredenheid. Dr. Ringer, leerling van de Amsterdamsche chemische school, had zijn bekwaamheid reeds getoond als scheikundige bij de Nederlandsche Afdeeling van het Internationaal Zeeonderzoek in het Zoölogisch Station te Den Helder en Dr. Van Herwerden had zich te Utrecht de methoden van onderzoek van dierlijke weefsels en cellen volkomen eigen gemaakt. Zij ontwikkelden zich onder Pekelharing's leiding geheel in de richting, welke deze zich als levensdoel had gesteld: Dr. Ringer in de geneeskundige probleemen der chemie, Dr. Van Herwerden in de

histologie en cytologie als onderdeelen der physiologische wetenschap.

Pekelharing, die zich meer dan 25 jaren had gewijd aan de studie van de spijsvertering, de opneming van de omzettingsproducten in het lichaam en de verdere stofwisseling van het eiwit uit het voedsel, was natuurlijk volkomen bekend met de groote vorderingen, welke omtrent den bouw van verschillende eiwitstoffen hadden plaats gehad. Hij wilde, dat ook de praktizeerende medici kennis zouden nemen van de wetenschappelijke grondslagen hunner diëetvoorschriften. Hij schreef dus voor hen in 1908 het Geneeskundig blad „Eiwit als voedsel". Hij leidde dit in met de verklaring: „Er is misschien geen deel der physiologie, dat in de praktijk der geneeskunde zoo veelvuldig toegepast moet worden als de leer der voeding. Ongelukkig blijkt dan telkens, hoezeer de physiologie nog te kort schiet om aan de eischen der geneeskundige praktijk te voldoen." Toch was er in de laatste jaren vooruitgang waar te nemen geweest, dank zij de schitterende onderzoekingen van den Russischen geleerde Pawlow over de spijsvertering en dank zij de talrijke onderzoekingen over de z.g. purinestoffen, omzettingsproducten van bepaalde soorten van orgaaneiwit. Pekelharing had zelf door zijn pepton- en pepsine-studiën actief deelgenomen aan de verdieping van die kennis en had zelf voor een goed deel mede beleefd de ontwikkeling van het eenvoudig begrip „eiwit", het proteïne van G. J. Mulder, tot hetgeen de moderne scheikunde leert omtrent de samenstelling en de veelsoortigheid in bouw van verschillende eiwitstoffen.

Hij betoogde in zijn Geneeskundig blad: de eene eiwitstof is, wat de waarde als voedsel aangaat, niet zoo maar gelijk te stellen aan de andere. Wat de caseïne betreft der melk, heeft men geen koolhydraatgroepen kunnen vinden in de molecule; zwavel, dat in samengestelde eiwitstoffen nooit ontbreekt, bleek afwezig in een eenvoudige eiwitstof der spermatozoën van den zalm. De chemici waren tot het inzicht gekomen, dat wel alle eiwitstoffen naar hetzelfde plan gebouwd zijn met een samenstel van aminozuren tot basis, maar met een eindelooze variatie in de bijzonderheden.

De eiwitstoffen van ons voedsel leveren in de eerste plaats arbeidsvermogen en voorzoover men kan nagaan is de verbran-

dingswaarde van één gram der verschillende eiwitsoorten ongeveer gelijk n.l. vier calorieën. Maar eiwit is ook noodig en zelfs onontbeerlijk voor het opbouwen en in stand houden van ons lichaam. Indien voor sommige organen eiwitstoffen met veel diaminozuren worden vereischt, is het niet onverschillig of de caseïne der melk of wel maismeel, waarin de eiwitstof zeïne met weinig diaminozuren voorkomt, wordt genuttigd als voedsel. Sommige dierlijke organen, zooals de lever en de nieren zijn rijk aan eiwit, waarin phosphorus is gebonden, maar bevatten ook de purinestoffen, welke bij sommige ziektetoestanden juist moeten worden vermeden.

Nu blijkt het gezonde lichaam wel in staat zich tot op zekere hoogte te redden door uit het als voedsel aangeboden eiwit die onderdeelen door splitsing te verkrijgen, welke het voor de samenstelling van het eiwit in het bloed en in de verschillende cellen der vaste weefsels behoeft. Elk soort van cellen vormt haar eigen eiwitstoffen en blijkt daarin in hooge mate onafhankelijk te zijn van den aard van het eiwit, in het voedsel aanwezig. De eiwitstoffen, welke hetzij meer, hetzij minder gesplitst bij de spijsvertering, en na door den darmwand te zijn opgenomen, in het bloed zijn geraakt, leveren, voorzoover zij niet verder ontleed worden, allen bouwstoffen voor organen in het lichaam: er heeft dus ook weder synthese van zeer samengestelde bepaalde eiwitstoffen plaats. Er zijn daarbij echter grenzen en het is te verwachten, dat indien er een aminozuur als arginine in relatief groote mate noodig is voor de vorming van bindweefsel, kraakbeen en been, de voeding met een eiwit, dat daaraan rijk is, zooals caseïne en legumine, meer is aangewezen, dan een eiwit als vitelline, dat slechts weinig arginine bevat.

In dezelfde dertiende reeks van Geneeskundige bladen, waarin Pekelharing's monografie over eiwit als voedsel verscheen, schreef zijn medewerkster in het laboratorium Mejuffrouw Dr. M. A. van Herwerden een zeer gedocumenteerd opstel over „Purinestoffen in het dierlijk organisme", waarin de herkomst van het urinezuur als afscheidingsproduct der stofwisseling in een uitvoerig betoog werd uiteengezet. Het stuk draagt duidelijk de kenmerken van de plaats van zijn oorsprong.

Doch van Pekelharing zelf bezitten wij nog een ander geschrift uit hetzelfde jaar 1908, dat niet in den handel is verschenen, maar een gedrukt verslag is van de voordracht, gehouden in de

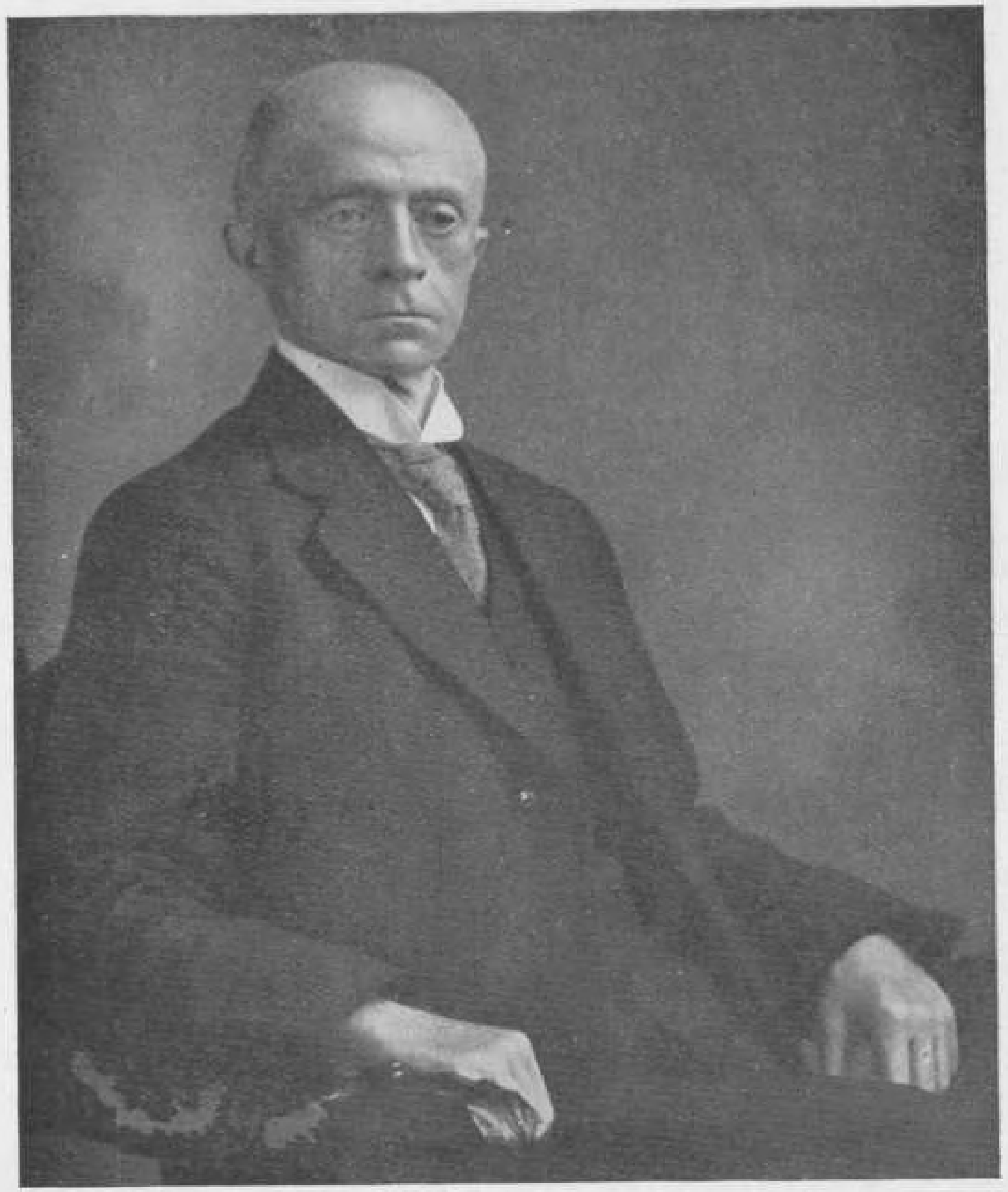


Fig. 10. Dr. W. E. Ringer

Fig. 11. Mej. Dr. M. A. van Herwerden

Vereeniging „Secties voor wetenschappelijken arbeid" te Amsterdam. De titel is „Het verbruik van eiwit in het dierlijk lichaam". De vraag wordt daarin gesteld, welke Pekelharing in de afgeloopen en in de volgende jaren voortdurend vervulde: „bezitten wij een bruikbare chemische methode om schommelingen in den afbraak van eiwit in de orgaancellen onder verschillende levensomstandigheden te vergelijken door nauwkeurige bepaling van de hoeveelheden kreatinine, welke in een bepaalden tijd met de urine van een persoon worden uitgescheiden?" Hij zocht nu verband aan te toonen tusschen een bepaalde functie der willekeurige spieren, welke door het begrip tonus, d.w.z. spierspanning met lichte verkorting, wordt aangegeven, en het gehalte aan kreatinine in de urine. En daaruit besluit hij, dat de moederstof kreatine, een eiwitproduct aanwezig in de spier, voor het tot stand komen van den spiertonus van beteekenis is, in tegenstelling met de koolhydraten, welke een noodzakelijke voorwaarde voor het tot stand komen der spiersamentrekkingen is bij het verrichten van mechanischen arbeid. Twee leerlingen H. Verploegh en C. J. C. van Hoogenhuyze hebben in het laboratorium hun proefschriften bewerkt, respectievelijk onder de titels: „De afscheiding van kreatinine en kreatine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden" en „De afscheiding van kreatinine en kreatine bij zieken" en zij zijn daarop in 1908 gepromoveerd. Zij hebben hun onderzoekingen met succes voortgezet in het physiologisch laboratorium op den Col d'Olen in Italië, drie duizend meter boven den zeespiegel.

Pekelharing heeft van dien arbeid en van de onderzoekingen zijner leerlingen J. Harkink en Dr. J. C. Beker over de afscheiding van kreatinine herhaaldelijk mededeelingen gedaan in de vergaderingen der Koninklijke Academie van wetenschappen en hij heeft voor de lezers van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde bij gelegenheid van het Internationaal physiologisch Congres te Groningen in 1913 het vraagstuk van de vorming van kreatine in de willekeurige spieren van gewervelde dieren bij den tonus nog eens samengevat. En nog in 1916 bood hij aan de Koninklijke Academie mede namens Dr. van Hoogenhuyze een mededeeling aan „over eenige nieuwe waarnemingen omtrent het verband tusschen den spiertonus en het gehalte der spieren aan kreatine".

Pekelharing heeft geen leerboek van physiologische scheikunde geschreven zooals van de weefselleer, maar heeft bij verschillende

gelegenheden over belangrijke onderdeelen overzichten geschonken, b.v. als inleiding tot de behandeling van vraagstukken in het Gezondheidscongres, gelijk o.a. in 1913 het geval was. Daaruit blijkt, met welk een helderheid van betoog hij den stand van uiterst moeilijke en ingewikkelde problemen aan zijn lezers of hoorders wist uiteen te zetten. Bovendien kwamen zijn inzichten omtrent bijzondere bio-chemische vraagpunten aan het licht in verscheidene dissertaties van zijn leerlingen o.a. van Dr. J. W. A. Gewin en in artikelen van J. Bouma en Dr. J. Ph. Staal over onderzoekingen, in zijn laboratorium verricht.

## HOOFDSTUK XI.

### VEELZIJDIGE MAATSCHAPPELIJKE WERKZAAMHEID.

Pekelharing zou zichzelf niet zijn geweest, indien hij naast zijn wetenschappelijk werk en zijn onderwijstaak niet tal van maatschappelijke functies was blijven vervullen en zelfs nieuwe daarbij op zich had genomen. Wat de Maatschappij tot bevordering der geneeskunst betreft, bleef hij levendig deelnemen in den gang van zaken, wanneer oude en nieuwe vraagstukken aan de orde werden gesteld.

De agitatoren der anti-vivisectie lieten de physiologen in ons land niet met rust. In een Tijdschriftartikel van 1907 had Pekelharing uiteen gezet wat de physiologie in ons land de laatste halve eeuw had gewrocht mede ten bate van de geneeskunst. In een Gidsartikel van 1909 behandelde hij grondig voor het ontwikkelde publiek het strijdpunt: „Wettelijke regeling der Vivisectie" naar aanleiding van het uitgebracht rapport eener Staatscommissie.Ook zweeg hij niet, wanneer de voorstanders der homoeopathie hun zienswijze aan de geneeskundige faculteiten wilden opdringen.

Schijnbaar begaf Pekelharing zich op een zijspoor, toen hij commissaris werd van een kleine levensverzekeringsbank te Utrecht, de Patria en hij zich met den directeur J. P. Zolner in dit bedrijf ging verdiepen. Maar de kennis, welke hij daardoor verkreeg, wendde hij onmiddellijk aan ten bate van zijn collega's, de geneeskundigen, toen deze een onderzoek instelden naar de mogelijkheid om door verplichte verzekering een betere voorziening te treffen en de levensomstandigheden van vroegtijdig invalide geworden kunstbroeders of van onbemiddelde weduwen en weezen van artsen, die te vroeg aan hun beroep waren ontvallen. Een rapport van 1907 aan de Algemeene vergadering der Maatschappij tot bevordering der geneeskunst, in welks samenstelling Pekelharing als voorzitter eener Commissie een hoofdaandeel had gehad, was het resultaat, dat helaas nog niet tot een afdoende verbetering van de bestaande behoefte heeft geleid,

waarin door het Ondersteuningsfonds der Maatschappij en door de vrijwillige Onderlinge Verzekerings-maatschappij van geneeskundigen thans ten deele wordt voorzien.

Het 12e Natuur- en Geneeskundig Congres zou in de Paaschvacantie van 1909 te Utrecht worden gehouden. Met de voorbereiding daartoe was zeker een jaar gemoeid. Pekelharing werd als Algemeen voorzitter aangewezen, op wien de voorbereiding voor een belangrijk deel kwam te rusten. De aviatiek, die zich in den eersten wereldoorlog snel zou ontwikkelen, was nog in haar eerste kindsheid, maar de bestuurbare luchtballon was reeds het voorwerp van groote belangstelling geworden, hoewel in ons land nog geen proeven daarmee waren genomen. Dit onderwerp beloofde een attractie te worden voor de leden van het congres, maar in afwijking van de gewoonte moest het bestuur zijn toevlucht nemen tot een buitenlander om als deskundige daarover een voordracht in de Algemeene vergadering te houden. Prof. H. Hergesell te Straatsburg heeft die taak vervuld en werd ingeleid door den Voorzitter van het congres. Pekelharing had natuurook de openingsrede gehouden, waarin hij de verhouding der geneeskunde tot de natuurwetenschappen in het algemeen en tot de biologische scheikunde in het bijzonder behandelde. Tevens bracht hij hulde aan de beoefenaars der technische wetenschappen, de ingenieurs, die thans de geheimen trachten te ontsluieren van den in nevelen gehulden dampkring.

Pekelharing was na afloop van het congres zeer vermoeid van zijn taak als voorzitter, maar kwam dit in de zomervacantie weer te boven, zooals gewoonlijk, wanneer hij een buitenlandsche vacantiereis placht te maken met enkele familieleden of vrienden; in 1908 was hij geweest te Stockholm en te Uppsala, waar hij tot zijn spijt zijn vriend Hammarsten was misgeloopen. In den winter van 1910 werd zijn gezondheid echter minder goed en openbaarde zich een ernstige ziekte der galwegen, zoodat hij geruimen tijd geen college kon geven en tot herstel van gezondheid in het voorjaar een rustkuur moest doen op het lieflijke eiland Wight. Ook die pauze in zijn werk had een goede uitwerking en in den zomer van 1910 kon hij in de Algemeene vergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst een begin van uitvoering geven aan het plan, dat hij sedert lang koesterde en dat hem bijna tot zijn dood zou bezielen n.l. de oprichting van een waardig standbeeld voor Donders te Utrecht. Bij gelegenheid

van den jaarlijkschen feestmaaltijd der geneeskundigen, ditmaal te Tilburg, de geboortestad van Donders, wist hij zijn tafelgenooten warm te maken voor dit denkbeeld. Het was voor hem een daad van piëteit, maar deze werd tevens een krachtige prikkel voor weldenkende vaderlanders, medici en niet-geneeskundigen om den tol van dankbaarheid te betalen aan den grooten physioloog en den weldoener der menschheid op het gebied der oogheelkunde. Een nationaal comité werd gevormd, waarvan Pekelharing de ziel was en ofschoon het vooruitzicht op welslagen weldra zo goed als verzekerd was, kwam de wereldoorlog in 1914 een streep door de rekening halen en deed de uitvoering van het ontwerp van den beeldhouwer Toon Dupuis voorloopig uitstellen, gelukkig niet voor goed, gelijk zal blijken.

In den warmen zomer van 1911 zocht Pekelharing ontspanning te Herrenalp in het Zwartewoud te zamen met zijn trouwe reisgenooten, zijn broeder Willem en zijn vriend Dr. A. van Rhijn, toen hem aldaar het bericht bereikte, dat zijn jongste dochter, die hem sedert 1900 in huis verzorgde en hem ook dikwijls op reis vergezelde, zich verloofd had. Dit stelde hem voor de oplossing van huiselijke problemen, welke hij echter met liefde wist te overwinnen zonder dat hij zijn woning met zijn studeerkamer en vrij groote bibliotheek behoefde te verlaten, zooals hij zich een oogenblik had voorgesteld. Toch was de verandering in huis, welke in het voorjaar van 1912 plaats vond, voor hem een groote overgang in zijn dagelijksche leven, waarin hij zich echter blijmoedig schikte, te meer toen zijn tweede zoon, chemicus in de suikerindustrie in Indië, overgekomen wegens een tropische ziekte, geheel was hersteld en in 1913 huwde.

Zijn jongste zoon, de botanicus, die in 1908 was gepromoveerd had een goede betrekking als administrateur eener theeplantage in Java gevonden. Toen overkwam den vader het geluk, dat hij van dezen een uitnoodiging kreeg hem aldaar te komen bezoeken. Zijn oude liefde voor Nederlandsch Indië werd weer wakker en in het voorjaar van 1914 besloot hij daarheen te gaan in de zomervacantie. Zijn verwachtingen van de reis waren groot, maar toen hij den eersten Augustus te Batavia den voet aan wal zette, was juist de oorlog in Europa uitgebroken. Groote teleurstelling, want het was zaak nu zoo spoedig mogelijk aan den terugtocht te denken. Toch heeft hij nog de plantage van zijn zoon gezien en te Batavia instellingen bezocht, zooals de opiumfabriek van het

Departement van Gouvernementsbedrijven, hetgeen hem aanleiding heeft gegeven in „Vragen des tijds" opmerkingen te publiceeren „Over den strijd tegen het gebruik van opium in Nederlandsch-Indië".

Bij zijn thuiskomst, eind September, was er groote spanning in ons land, want de vraag was, of wij neutraal zouden kunnen blijven, zoals wij verklaard hadden te willen zijn. België was reeds door de Duitschers bezet, talrijke Belgische vluchtelingen en geïnterneerde militairen vertoefden in ons land en zouden er voorloopig hun verblijf houden. Het nationaal bewustzijn was levendig geworden bij het begin der mobilisatie van het leger en de vloot. Pekelharing gevoelde zich hevig aangetrokken door de „Vaderlandsche Club", die te Amsterdam telkens in 1916 en 1917 vergaderde en waarin een aantal vurige vaderlanders van gedachten wisselden over de nationale en internationale politiek. Pekelharing had zich vroeger afzijdig gehouden van de practische politiek in ons land, ofschoon hij niet tot de kleurloozen behoorde, zich zeker niet tot een der confessioneele partijen aangetrokken gevoelde, doch tot een gematigde tusschengroep der linkerzijde behoorde. Evenwel nationaal gevoelde hij sterk en zijn sympathie was niet aan den Duitschen kant. Belgische studenten, die te Amersfoort waren geïnterneerd, heeft hij trouw voortgeholpen bij hun medische studiën, die ontijdig waren afgebroken. Engeland, dat hij meermalen had bezocht, trok hem in den laatsten tijd bijzonder aan en kort vóór het uitbreken van den oorlog had hij nog een wetenschappelijk congres te Dundee in Schotland bijgewoond, waar hij zeer was geëerd.

Van zijn nationale gevoelens had hij ook reeds in 1913 blijk gegeven door het voorzitterschap te aanvaarden van een stichting van zijn oud-leerling Dr. J. H. Schuurmans Stekhoven, geneeskundig Inspecteur van het staatstoezicht op krankzinnigengestichten en krankzinnigen, die een studiegenootschap oprichtte: „Het Nederlandsche volk", ten einde allerlei gegevens te verzamelen, die betrekking hebben op den aard, de samenstelling en de cultuur van ons volk.

In de oorlogsjaren ging het medisch onderwijs geregeld voort, wel waren er beperkingen in het voldoen aan materiëele en wetenschappelijke behoeften, velen waren aan hun gewone werk onttrokken wegens dienstplicht, maar de toestand verschilde zelfs in het laatste, magere jaar 1918 hemelsbreed van hetgeen Neder-

land in de jaren 1940—1945 zou beleven. Algemeene vergaderingen van maatschappen en congressen werden geregeld gehouden, maar de voedselvoorziening, vooral voor on- en minvermogenden werd allengs kariger.

Dat was natuurlijk voor Pekelharing een reden om zich voor de volksvoeding warm te maken en zijn stem te doen hooren, waar het pas gaf, o.a. in het Tijdschrift voor sociale hygiëne. Omtrent het strijdpunt, dat toen aan de orde was: „wat is het meest economisch, bruin brood of wit brood?" stelde hij zich ook partij. Op de vergadering van het Gezondheidscongres te Leeuwarden in 1916 behandelde hij de vraag, door het Bestuur gesteld: „Op welke wijze kunnen de bezwaren voor de volksgezondheid, voortvloeiend uit gebrek aan beschikbare levensmiddelen worden ondervangen?" Zijn innige behoefte om ook practisch werkzaam te zijn in het belang der volksvoeding vond echter een uitweg door zich in te spannen voor de oprichting en het in werking komen van het Nederlandsch Instituut voor de Volksvoeding, gevestigd te Amsterdam, waarvan Prof. E. C. van Leersum, voorheen hoogleeraar in de geneesmiddelenleer te Leiden, de leider werd. Pekelharing is in de laatste jaren van zijn leven nauw met Van Leersum verbonden geweest wegens hun gemeenschappelijk belang, waarbij gene de voornaamste intellectueele kracht was, deze de bekwame uitvoerder van wetenschappelijke experimenten op het gebied van de voedingsleer bij proefdieren naar Amerikaansch voorbeeld. Helaas heeft dit Instituut tijdelijk stil gestaan door den dood van Van Leersum. Het Instituut „Het Nederlandsche Volk" is bezweken met den dood van Dr. Schuurmans Stekhoven. Het eerste wordt echter voortgezet door Prof. B. C. P. Jansen.

Met zijn leerling, den arts W. Schut, had Pekelharing in de oorlogsjaren een onderzoek ingesteld naar de voedingswaarde van geharde vetten ,waarvan het resultaat in het Chemisch Weekblad in 1916 werd gepubliceerd. Toen er ook in ons land schaarschte aan boter kwam tijdens den wereldoorlog en mede door margarine in de behoefte aan vet moest worden voorzien, werd de vraag naar deugdelijke grondstoffen voor haar bereiding van grooter beteekenis. Pekelharing kwam op grond van zijn proeven op dieren tot de slotsom, dat de voedingswaarde van geharde vetten waarschijnlijk gelijk is te stellen met die, welke boter bevat, maar hij wees er op, dat de eersten missen die levensstoffen, vitaminen, welke in het voedsel niet mogen ontbreken.

In het laboratorium lieten ook de nieuwe vraagstukken, welke de zich krachtig ontwikkelende vitaminenleer stelde, hem niet los, maar hij moest aan de jongere generatie overlaten deze proefondervindelijk op te lossen.

Er waren bovendien nog tal van maatschappelijke vraagstukken, welke sedert lang zijn belangstelling hadden en waarover men het nog niet eens was geworden in de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst. Deze hadden o.a. betrekking op het onderwijs en in het bijzonder op de wijze van opleiding der aanstaande artsen. Ofschoon Pekelharing een warm voorstander was van een breede wetenschappelijke vorming van den student in de geneeskunde, kon hij niet ontkennen, dat ook de geneeskundige praktijk steeds grooter eischen ging stellen aan den arts, waarmee de klinische opleiding meer rekening moest houden. Zonder den gemiddelden duur der universitaire studie belangrijk te verlengen, moest dus een uitweg worden gevonden om de jonge medici beter voorbereid tot de praktijk toe te laten. Pekelharing had zich in een vroegere periode voorstander verklaard van een tweesoortige medische opleiding n.l. een volledige academische, waarin vooral de theoretische grondwetenschappen geheel tot hun recht konden komen en daarnaast, ook aan de universiteiten, een verkorte studie in de vóór-klinische vakken met onderwijs van afzonderwijke docenten ten behoeve van hen, wier oog uitsluitend op hun latere practische werkzaamheid was gericht. Dit denkbeeld om op nieuw een dualisme te scheppen in de zoo moeilijk verkregen éénheid van opleiding en stand van den arts, had geen instemming gevonden.

In 1905 waren bij de Algemeene vergadering der Maatschappij twee voorstellen aanhangig gemaakt, n.l. één van de Afdeeling Zeeuwsch-Vlaanderen om een Commissie te benoemen, welke een nieuwe regeling zou voorbereiden van de opleiding tot arts en één van de Afdeeling Alfen om een Commissie te benoemen, welke zou nagaan, op welke wijze in de behoefte aan voortgezet onderwijs aan artsen zou kunnen worden voorzien. Het is niet hier de plaats om de langdurige debatten in herinnering te brengen, welke in de Algemeene vergaderingen daarover zijn gehouden. Er werd in 1906 één blijvende Commissie ingesteld om de vraagstukken te bestudeeren, welke betrekking hebben, zoowel op de opleiding, als op de voortgezette studie van artsen.

Fig. 12. Prof. Bolk, Prof. Pekelharing en Prof. Winkler vergaderd te Amsterdam

Pekelharing werd voorzitter der Commissie, die na een grondig onderzoek van de onderwijstoestanden aan de universiteiten en van de mogelijkheid groote ziekenhuizen buiten de universiteiten te betrekken in de opleiding en in het voortgezet onderwijs, in 1909 en in 1910 rapporten indiende, welke in de Algemeene vergaderingen dier jaren in bespreking kwamen maar geen voldoende instemming konden verwerven. Toch was men dankbaar voor het pionierswerk der commissieleden, dat later heeft geleid tot de herziening van het onderwijsplan der geneeskundige faculteiten volgens het Academisch Statuut der Hooger-Onderwijswet. Ook vond inschakeling plaats van groote, niet-academische ziekenhuizen ten behoeve van de practische vorming van studenten tot arts en verder ontstonden er cursussen van voortgezet onderwijs aan artsen, in de praktijk werkzaam.

Gedurende de jaren, waarin dit proces tot ontwikkeling en rijpheid kwam, heeft Pekelharing met de clinici, aan wie het geven van practisch onderwijs was opgedragen, hoewel zelf theoreticus, nauw voeling gehouden. Niet minder was zijn belangstelling, toen in de Maatschappij stemmen opgingen tot haar inwendige reorganisatie en zelfs tot verplaatsing van haar zetel van Amsterdam naar Den Haag, ten einde dichter bij de leidende regeeringspersonen te zijn, wanneer wetten en besluiten in wording waren, waarbij de belangen der geneeskundigen zijn betrokken. Hoewel Pekelharing met het klimmen zijner jaren en het afnemen zijner physieke krachten na den wereldoorlog zich moest ontzien, bleef hij voor leidende figuren in de Nederlandsche medische wereld nog steeds de vertrouwde raadsman. De Afdeeling Utrecht der Maatschappij was daarvan ook zoo doordrongen, dat zij hem nog in 1918 speciaal door het eere-lidmaatschap der afdeeling huldigde.

In 1913 werd tot H. M. de Koningin een adres gericht door de Heeren Mr. S. van Houten, Jhr. Mr. R. O. van Holthe tot Echten en Mr. J. A. van Hamel — „de drie H's" — „betreffende meerdere vrijheid in de uitoefening der geneeskunst dan volgens de Wet van 1 Juni 1865, regelende de uitoefening dier kunst, werd verleend slechts aan degenen, aan wie de bevoegdheid daartoe volgens de wet is toegekend." Dit adres werd in handen gesteld voor advies van den toenmaligen Centralen Gezondheidsraad, die in 1916 van bericht diende aan den Minister van Binnenlandsche Zaken. Deze benoemde in 1917 een „Staatscommissie,

aan welke is opgedragen te onderzoeken, hoe de wettelijke bepalingen betreffende de uitoefening van de geneeskunst zouden moeten luiden, indien de bevoegdheid tot het uitoefenen van die kunst niet meer afhankelijk werd gesteld van het bezit van het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd artsexamen."

Deze Commissie, waarin o.a. de Utrechtsche hoogleeraar in het strafrecht D. Simons zitting had, maakte een ontwerp-wet met toelichting, welke de mogelijkheid aanvaardt, dat magnetiseurs, somnabules en dergelijke personen, die clandestien geneeskundige handelingen als bedrijf verrichten, wettig de vergunning zouden kunnen verkrijgen dat bedrijf uit te oefenen. De Commissie stelde zich principiëel geen partij in deze zaak en drong er op aan, dat van Regeeringswege een degelijk deskundig onderzoek zou worden ingesteld naar de resultaten van de behandeling van patiënten, die zich hadden toevertrouwd aan de onbevoegden. De Minister heeft aan dit verlangen der Commissie gevolg gegeven en in 1917 een nieuwe Staatscommissie benoemd van erkende geneeskundige autoriteiten om „een onderzoek in te stellen naar de doeltreffendheid van de door niet wettelijk toegelaten beoefenaren van de geneeskunst toegepaste geneeswijze en naar de door dezen verkregen resultaten." Pekelharing werd benoemd tot voorzitter van de Commissie. De laatste besloot, dat alleen rekening zou worden gehouden met gevallen, waarin de patiënten eerst door één of meer leden zouden worden onderzocht, dat deze daarna onder toezicht van de commissie zouden worden behandeld, om ten slotte weder door de commissie te worden onderzocht. In het geheele land hebben 96 patiënten zich vrijwillig aan de behandeling onderworpen van de onbevoegden, die zich hadden aangemeld. In de conclusie van haar gedocumenteerd Rapport zegt de Commissie in 1919 eenstemmig van oordeel te zijn: „dat al de onbevoegden, die door haar zijn onderzocht, ook al wordt aan hun goede trouw en aan de zuiverheid van hun bedoelingen niet getwijfeld, indien zij op eigen gezag zieken behandelen, gevaarlijk kunnen zijn voor hun patiënten en met betrekking tot besmettelijke ziekten, gevaarlijk zijn voor de maatschappij. Zij weten niet, wat zij doen en zijn door hun gebrek aan kennis niet in staat te beoordeelen, of zij niet den juisten tijd voor een doelmatige behandeling laten voorbijgaan."

De Regeering heeft de bepalingen der oude Wet van 1865 onveranderd laten voortbestaan.

## HOOFDSTUK XII.

### HISTORISCH-GENEESKUNDIGE STUDIES.

Het wordt tijd het licht te laten vallen op nog een andere karakteristieke eigenschap van Pekelharing: zijn zin voor de historie der geneeskunde, welke hem vooral in zijn latere levensjaren naast zijn wetenschappelijk werk tot schrijven heeft gedreven. Telkens wanneer een man van beteekenis in de medische wereld moest worden herdacht, hetzij bij zijn dood, hetzij op een gedenkdag tijdens zijn leven, gevoelde Pekelharing zich geroepen of werd hij aangezocht een artikel te schrijven, waarin de persoon, wien het gold, objectief werd geteekend volgens zijn verdiensten, overeenkomstig het tijdperk van zijn werkzaamheid. Rudolf Virchow had hij reeds in 1882 in „Mannen van beteekenis" geschetst en in 1902 schreef hij over hem een lezenswaardige necrologie. Talrijke tijdgenooten, met wie hij ook door vriendschap verbonden was geweest, werden door hem herdacht in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. Van Prof. B. J. Stokvis gaf hij in 1902 een uitvoerige levensbeschrijving in de Münchener medizinische Wochenschrift. De groote beteekenis van Louis Pasteur als bioloog had hij in een Gids-artikel reeds in 1895 voor het intellectueel publiek helder uiteengezet. Toen het in 1909 vijftig jaren was geleden, dat Darwin's „Origin of species" was verschenen en een herdenking van dezen geleerde in Artis te Amsterdam werd voorbereid, was Pekelharing weder de man, die zijn medische collega's tot deelneming opwekte. Hij werd steeds beschouwd als de betrouwbare historicus omtrent leven en werken van beroemde natuuronderzoekers en geneeskundigen.

Dat was ook weer gebleken, toen hij in de plaats van Stokvis werd opgenomen in een kleine commissie vanwege het Tijdschrift

voor Geneeskunde, welke bij gelegenheid van het aanstaand vijftigjarig bestaan in 1907 een feestgave zou aanbieden aan de lezers in den vorm van „Opuscula selecta neerlandicorum de arte medica". Het eerste deel verscheen na een zeer zorgvuldige voorbereiding, waarvan in de voorrede „Ter inleiding", onderteekend door Hector Treub rekenschap wordt afgelegd omtrent het werkplan der Commissie. Beroemde wetenschappelijke stukken van Erasmus, Van Leeuwenhoek, Swammerdam, Boerhaave, Gaubius en Donders zijn in het Latijn met de Nederlandsche vertaling of in het origineel Nederlandsch herdrukt met de daarbij behoorende teekeningen. Nadat in 1913 als tweede opusculum een groote verhandeling van den vermaarden Professor Petrus Camper over oogziekten was verschenen en in 1915 als derde deel een belangwekkend geschift van den grooten anatoom Andreas Vesalius, zou in 1917 door de Redactie van het Tijdschrift bij gelegenheid van het zestigjarig bestaan het vierde opusculum worden uitgegeven.

De wereldoorlog bracht daarin vertraging en eerst in 1922 kon het boek het licht zien. Het heeft een inleiding van Pekelharing's hand, waarin deze de moeilijkheden vermeldt, waarmede de Commissie van voorbereiding „in de afgeloopen tijdsomstandigheden" had te kampen gehad. Hij motiveert verder uitvoerig de nieuwe keuze van de schrijvers. Het boek bevat eerst het verzoekschrift van Alardus Auletus, hoogleeraar te Franeker, anno 1602, aan de Staten van Friesland „aangaande de hervorming der geneeskundige praktijk", vooral op het platteland. Vervolgens bevat het twee brieven van den Leidschen hoogleeraar Johannes de Waele aan den anatoom Thomas Barthelinus over „De beweginge des chijls ende des bloeds". Dan volgen twee hoofdstukken uit het beroemde boek van Dr. Reinier de Graaf te Delft over het ovarium der vrouw met teekeningen, de dissertatie van den lateren Prof. N. C. de Fremery te Utrecht: „Over de veranderingen der bekkengedaante, vooral tengevolge van beenverweeking" en eindelijk de baanbrekende physiologische verhandeling van Dr. I. van Deen te Zwolle, later hoogleeraar te Groningen, over de geleiding van prikkels langs de voorste en achterste strengen van het ruggemerg. Nauwelijks behoeft te worden gezegd, hoezeer Pekelharing zich in de daarin behandelde vraagstukken met zijn historischen blik had verdiept.

Een grootere arbeid wachtte hem echter nog. Hij was van 1892

tot en met 1912 met een korte onderbreking lid geweest van het College van Regenten der vereenigde Gods- en Gasthuizen te Utrecht, waaronder de afzonderlijke „Ziekenhuis-commissie" ressorteerde. Het college besloot in 1917, niet alleen om historische, maar ook om practische redenen een goed gedocumenteerde geschiedenis te doen schrijven van het „Algemeen Ziekenhuis" en van het „Algemeen Gasthuis" te Utrecht, welke als instelling honderd jaar geleden bij Koninklijk Besluit van 27 Maart 1817 waren geschapen en onder het beheer gesteld van een nieuw regenten bestuur. Het was een autoritaire daad geweest ten koste van de bestaande regentencolleges der oude middeleeuwsche fundatiën, aan welke de armenzorg en de verpleging van arme zieken en ouden van dagen grootendeels waren toevertrouwd geweest. Daarbij had zich nog een belangrijke complicatie voorgedaan. Bij het z.g. Organiek Kon. Besluit van 2 Augustus 1815 was het Hooger Onderwijs in de Noordelijke Provinciën van het Koninkrijk vastgesteld. Curatoren der Utrechtsche Hoogeschool hadden hun zorg te wijden aan de practische opleiding van de studenten in de geneeskunde in een academisch ziekenhuis. Daar het oude Catharijne-gasthuis in 1812 was gesloten, bestond er geen ziekenhuis, waarin klinisch onderwijs in de genees-, heel- en verloskunde kon worden gegeven. Aan het College van Regenten der vereenigde Gods- en Gasthuizen werd nu in 1817 opgedragen: „Het inrichten van één Algemeen Ziekenhuis voor stads-patiënten en tot dienstbaar making van dit laatste aan het Akademisch clinisch onderwijs in overleg met Curatoren der Hoogeschool." Een zeer ingewikkelde verhouding ontstond aldus tusschen het Rijk, vertegenwoordigd door Curatoren eenerzijds, de Stedelijke Overheid, die voor armlastige patiënten had te zorgen, anderzijds en in de voornaamste plaats het College van Regenten, dat over de revenuen der oude fundatie-fondsen was komen te beschikken en daarmee, zij het ook gesteund door kleine subsidiën, een algemeen ziekenhuis moest exploiteeren. In den loop van een eeuw waren wegens de toegenomen bevolking der stad, bij de hoogere eischen, welke het klinisch onderwijs was gaan stellen aan een grooter aantal studenten en bij de karigheid, waarmede het Rijk dit onderwijs steunde, eindelooze moeilijkheden ontstaan. De oplossing daarvan was wel beproefd, maar niet tot stand gebracht.

Het College van Regenten had na honderdjarigen arbeid nog

steeds een zware taak te vervullen, die niet minder was geworden, toen het nieuwe Stedelijk Ziekenhuis aan de Catharijnesingel in 1871 was betrokken in de plaats van het oude Algemeen Ziekenhuis van 1817 aan de Jufferstraat. Het wenschte dus een gedocumenteerde geschiedenis van zijn eigen beheer te bezitten, voorzien van alle rechtsbronnen. Het meende, dat als schrijvers daarvan de aangewezen personen zouden zijn Prof. Dr. C. A. Pekelharing, voorzoover dit het Ziekenhuis betrof en Dr. Mr. S. Muller Fzn., de Rijks- en Gemeentearchivaris van Utrecht, voorzoover het betrof het Algemeen Gasthuis. De sedert lang bestaande trouwe vriendschap tusschen deze twee geleerden heeft ongetwijfeld het welslagen van het hun opgedragen werk bevorderd. Muller had in zijn „Geschiedenis der fundatiën, beheerd door het College van Regenten der vereenigde Gods- en Gasthuizen te Utrecht", reeds uitgegeven in 1900, alle bouwsteenen bijeengebracht, waarop sedert 1817 hun bronnen van inkomsten waren gebaseerd geweest en Pekelharing had in het bijzonder, wat het medisch onderwijs in het ziekenhuis betrof, ervaring door zijn eigen werkzaamheid aldaar als patholoog-anatoom in de jaren 1881—1888 en door zijn besturende functie als regent in de jaren 1892—1912.

Pekelharing heeft de vrucht van zijn arbeid, uitgegeven in 1921, nog mogen aanschouwen in een lijvig boekdeel. Muller heeft zijn aandeel betreffende het Algemeen Gasthuis en de overige stichtingen in manuscript voltooid; het is eerst na zijn dood in 1922 als tweede deel van de geschiedenis door Regenten in het licht gegeven. Pekelharing schetst in zijn werk uitvoerig, hoe het Algemeen Ziekenhuis, in 1818 tot stand gekomen, verdeeld was in een stedelijk gedeelte, waarin de stadsdoctoren de zieken behandelden en in een academisch gedeelte, waarin drie klinische hoogleeraren den scepter zwaaiden, doch altijd onder financiëele voogdij van het College van Regenten, terwijl zij de patiënten voor hun onderwijs op hun kleine afdeelingen recruteerden uit het stedelijk gedeelte. Men stelle zich dien toestand uit organisatorisch oogpunt voor, welke onder gewijzigde omstandigheden in het nieuwe ziekenhuis heeft voortgeduurd, totdat de Regeering besloot Rijksklinieken voor Heelkunde, Verloskunde en Vrouwenziekten en een afzonderlijke kliniek voor Psychiatrie en Neurologie te bouwen en te beheeren. Nadat het Rijk had ondervonden, wat dit laatste beteekende, heeft het te zamen met de Gemeente Utrecht het aanzien gegeven van een nieuwe Stichting: „Het Stads-

en Academisch Ziekenhuis", welke ook de exploitatie van het Stedelijk Ziekenhuis van 1871 heeft afgenomen van de schouders van het College van Regenten der vereenigde Gods- en Gasthuizen. Thans beheert dit laatste alleen nog maar, hetgeen er van sommige oude fundatiën is overgebleven.

## HOOFDSTUK XIII.

## DE JAREN TIJDENS DEN WERELDOORLOG.

Pekelharing stelde, ook op ouderen leeftijd, gemakkelijk, gezeten aan zijn veel gebruikte schrijfmachine, terwijl de letters van zijn handschrift steeds kleiner waren geworden en hij niet dan met de grootste moeite eenig leesbaar schrift met potlood kon vervaardigen als klad voor een gewichtigen brief. Doorslagen maakte hij niet, ofschoon hij er langzamerhand vele ontving in zijn talrijke functiën. Zijn taalgevoel was zeer ontwikkeld en hij vergiste zich zelden in zijn wijze van uitdrukken eener gedachte. Een enkele maal veroorloofde hij zich voor de pers een stuk te ontwerpen van litterairen aard, o.a. voor de „Groene Amsterdammer" en ook voor de „Vragen des Tijds", toen hij anoniem een boutade schreef „Jan Salie leeft nog" ten einde lucht te geven aan zijn gemoed door de lamlendigheid en het gemis aan durf en doorzettingsvermogen te hekelen, dat hij bij een deel van het jonge Nederland meende waar te nemen. Tot de nieuwe richtingen in de fraaie letteren gevoelde hij zich niet aangetrokken. Ofschoon hij zich van het opbloeiend Nederlandsche cultuurleven rekenschap gaf, ontbrak hem de tijd en misschien ook de lust zich van de nieuwe voortbrengselen der kunsten in het binnen- en buitenland op de hoogte te stellen. In zijn vacantie genoot hij bij wijze van ontspanning het meest van Walter Scott's oude romans. Voor goede muziek was hij niet ongevoelig, maar hij verdroeg ook zonder afweer het aanhoudend luidruchtig gezang in de bijeenkomsten van het Leger des Heils op enkele meters afstand van zijn studeerkamer. Hij had immers een zeldzaam concentratievermogen, waardoor hij aan zijn schrijftafel geen hinder had van gesprekken, welke in dezelfde kamer werden gevoerd.

In zijn woning aan de Maliestraat was de huiselijke sfeer in zijn latere levensjaren zeer veranderd, hoewel de verdieping, welke zijn eigen terrein was gebleven, weinig van vroeger ver-

Fig. 13. Studeerkamer van Pekelharing te Utrecht

schilde. Mevrouw de Weduwe Lahr was met haar jongen zoon bij hem komen wonen om de huishouding te bestieren en met veel oplettendheid te zorgen voor het dagelijksch welzijn van den professor. Hij ontving in zijn studeerkamer en bibliotheek onder een sigaar gaarne vrienden, oude en jonge, die hem niet vergaten, of personen, die hem kwamen raadplegen en hun belangen voordroegen. Nu hij in zijn woning geen eigen gelegenheid meer had gasten aan een gezelligen maaltijd te noodigen, vereenigde hij verwanten en vrienden meermalen aan tafel in Hotel des Pays-Bas te Utrecht of zomers buiten in „Het Bosch van Bredius" bij Naarden. Toen de buitenlandsche reizen hem bezwaarlijk waren geworden verbleef hij gaarne zomers in het Gooi, waar ook zijn vriend Hector Treub te Laren woonde. In den loop van den academischen cursus kwam hij ook dikwijls eten bij collega's en vrienden in de stad, die zeer op zijn onderhoudend gezelschap waren gesteld. Bovendien kwam hij veel in de gezinnen van zijn getrouwde kinderen en was hij de weldoende grootvader voor zijn talrijke kleinkinderen. Den dag na zijn zevenstigsten verjaardag vereenigde hij deze allen voor een kinderfeest in de uitspanning Valkeveen bij Huizen. Hij beleefde ondanks den oorlogstoestand in Europa tusschen 1914 en 1918 nog goede dagen in het eigen land.

Toch was er even vóór het laatste jaar zijner werkzaamheid als hoogleeraar iets voorgevallen, dat hem tot voorzichtigheid aanmaande in zijn leefwijze. Hij had op zekeren dag, van het laboratorium komende, plotseling een stoornis gekregen van zijn gezichtsvermogen, waaruit een blijvende lichte beperking van het gezichtsveld overbleef. De lichte hersenbloeding welke er de oorzaak van was, wees op een ziekelijke verandering van het bloedvaatstelsel, welke zich weldra ook zou kenbaar maken in een verminderde werkzaamheid van het hart en in een kortademigheid bij lichaamsinspanning. De groote wandelingen, waarop Pekelharing vroeger zoo was gesteld, moesten zeer bekort worden. Het voordragen van zijn colleges kostte hem in het laatste academiejaar moeite.

Van de zijde zijner ambtgenooten in den Senaat en in het bijzonder in de geneeskundige Faculteit had Pekelharing steeds veel vriendschap en erkenning zijner verdiensten ondervonden. Toen de vraag werd gesteld, op welke wijze de geboortedag van Donders op 27 Mei 1818 na honderd jaren waardig door de

Universiteit zou kunnen worden herdacht ondanks den druk, waaronder het neutrale Nederland leefde in oorlogstijd, werd Pekelharing vanzelf sprekend als de aangewezen man beschouwd om een rede uit te spreken in het groot auditorium. Hij heeft zich ook van die opdracht weder uitnemend gekweten in een voordracht ex cathedra, waarbij het geheele leven van Donders in zijn beteekenis voor de Utrechtsche Universiteit nog eens werd geteekend.

In dat voorjaar was in de Faculteit der geneeskunde de vraag aan de orde gekomen, wie aan het College van Curatoren als opvolger van Pekelharing zou worden aanbevolen na diens aftreden aan het eind van den loopenden cursus. Het is geen geheim gebleven, dat hij gaarne bij een noodzakelijk geachte verdubbeling van den leerstoel zijn beide trouwe medewerkers in het laboratorium Dr. Ringer en Dr. van Herwerden als zijn opvolgers zou zien benoemd, omdat daardoor de richting van zijn onderwijs het meest bestendigd zou worden. In den zomer van 1918 is door de Regeering gevolg gegeven aan den wensch der Faculteit, dat de Physiologische Chemie en de Histologie door twee hoogleeraren zouden worden onderwezen. Voor de bezetting van den eersten leerstoel werd benoemd Dr. W. E. Ringer, voor die van den tweeden Prof. Dr. J. Boeke te Leiden. Mejuffrouw Dr. van Herwerden is als lector in de Algemeene Cytologie in het laboratorium tot haar vroegtijdigen dood in 1934 met veel succes werkzaam gebleven.

In de laatste jaren van Pekelharing's directoraat werkten aldaar, voor zoover de Physiologische chemie betreft, behalve Dr. Ringer ook Dr. D. G. Cohen Tervaert over de bepaling van urinezuur in het bloed en Dr. J. W. Best over de kennis der suiker in het bloed. Beide leerlingen stonden bij hem goed aangeschreven en werkten er tot zijn groote voldoening.

Zo naderde de dag, waarop Pekelharing een college tot afscheid zou uitspreken. Dit afscheid werd na eenige aarzeling zijnerzijds bepaald op 14 Juni in het groot auditorium in overleg met Curatoren. Een groote schare van leerlingen, oud-leerlingen en belangstellenden waren er tegenwoordig. Hij legde in een magistrale redevoering verantwoording af van zijn 37-jarige werkzaamheid als hoogleeraar, verdedigde zijn overgang van de Pathologie naar de Physiologie en herinnerde aan de wijze, waarop hij meende het onderwijs in de Histologie en in de Physiologische Chemie

te moeten opvatten. Hij knoopte daaraan vast een vurig pleidooi voor de groeiende beteekenis der scheikunde voor den geneeskundige, zoowel bij de waarneming van zieken, als bij de wetenschappelijke beoefening der weefselleer, door de studie van den vorm vruchtbaar te maken aan de kennis der functie. Scherp sprak hij zich nogmaals uit over het verschil tusschen de taak, welke de anatoom zich stelt als morpholoog met behulp van zijn mikroskoop en de taak, welke de histoloog-cytoloog nastreeft om ook den aard en de verrichting van de elementen der organen te leeren kennen en verklaren. Hij gevoelde zich dankbaar voor hetgeen hij had mogen bereiken, maar niet voldaan, nu hij zijn ambt moest neerleggen. De toekomst heeft wel geleerd, welk een arbeidsveld nog te ontginnen viel. De rede verscheen in dezelfde week, waarin zij werd uitgesproken in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde.

Er had zich een Commissie gevormd om den geliefden leermeester te huldigen en hem het ontwerp van een plaquette aan te bieden, welke na afloop van den wereldoorlog in brons zou worden gegoten en dan later een plaats zou vinden in een nieuw laboratorium voor de geheele Physiologie. Het was een glorieuze dag voor Pekelharing. Hij hield een druk bezochte receptie in het Universiteitsgebouw en had 's avonds een intiem diner met familieleden en enkele vrienden. Op den dag van zijn zeventigsten verjaardag, den 19en Juli, werd dit laatste nog eens herhaald.

De vier collega's van Pekelharing, die de Physiologie in Nederland doceerden, Einthoven te Leiden, Zwaardemaker te Utrecht, Hamburger te Groningen en Van Rijnberk te Amsterdam, hadden het plan opgevat om tegen den 70en verjaardag een „Livre jubilaire" te laten verschijnen van de Archives neerlandaises de physiologie de l'homme et des animaux en l'honneur de C. A. Pekelharing. Zij hadden voor de samenstelling van dezen feestbundel ook de medewerking verkregen van een aantal zijner oudleerlingen en van eenige buitenlandsche collega's, die met den zeventigjarige bevriend waren. Een fraai gebonden lijvig boekdeel kon hem tegen den 19den Juli worden aangeboden, dat werd geopend met een waardeerend gedocumenteerd artikel van Zwaardemaker: „L'oeuvre de C. A. Pekelharing jusqu à son septuagénaire". Verder treft men er in aan de auteur-namen van verscheidene landgenooten en van enkele buitenlandsche geleerden: Halliburton, Bayliss, Kossel, Hammarsten, Hedin, Gunzburg en Fano.

## HOOFDSTUK XIV.

### EMERITUS HOOGLEERAAR, DOCH NIET IN RUSTE.

Pekelharing was 18 September bij den aanvang van het nieuwe academiejaar oud-hoogleeraar geworden of zooals de Series lectionum het vermeldt rude donatus. Van de Koninklijke Academie van Wetenschappen werd hij rustend lid. De dagelijksche gang naar het Physiologisch laboratorium werd gestaakt, de faculteitsvergaderingen behoorden voor hem tot het verleden, doch uit de samenleving trok hij zich niet terug. Reeds den 20en September deed hij zich weder hooren bij de huldiging van zijn vriend C. Winkler, die voor vijf en twintig jaar zijn inaugureele rede had gehouden als hoogleeraar in de Psychiatrie te Utrecht. Diens vrienden en leerlingen boden hem als huldeblijk aan een herdruk van al zijn geschriften. Deze opera omnia in een vijftal deelen met atlas zijn over de gansche wereld verspreid. De Commissie van voorbereiding had Pekelharing opgedragen een beknopte beschrijving van Winkler's levensloop als inleiding samen te stellen, waaraan hij had voldaan op de hem eigene wijze.

De band met vrienden bleef hecht, evenals met enkele instellingen, waarbij hij betrokken was of waarin hij nog een bestuursfunctie vervulde, zooals het Nederlandsch Gasthuis voor ooglijders, de Fundatie van Renswoude en het Stads-Ambachtskinderhuis, maar hij was toch meer gebonden aan zijn studeerkamer, dan hem somtijds lief was. De nog bestaande oorlogstoestand in Europa maakte bovendien reizen naar het buitenland onmogelijk en beperkte ook de correspondentie daarheen. Pekelharing had niet behoord tot de Nederlandsche geleerden, die zich op internationale congressen of vereenigingen geregeld vertoonden en aldaar de uitkomsten hunner onderzoekingen plachten mede te deelen, zooals hijzelf in de vergaderingen der Koninklijke Academie gewoon was te doen. Hij onderhield echter een briefwisse-

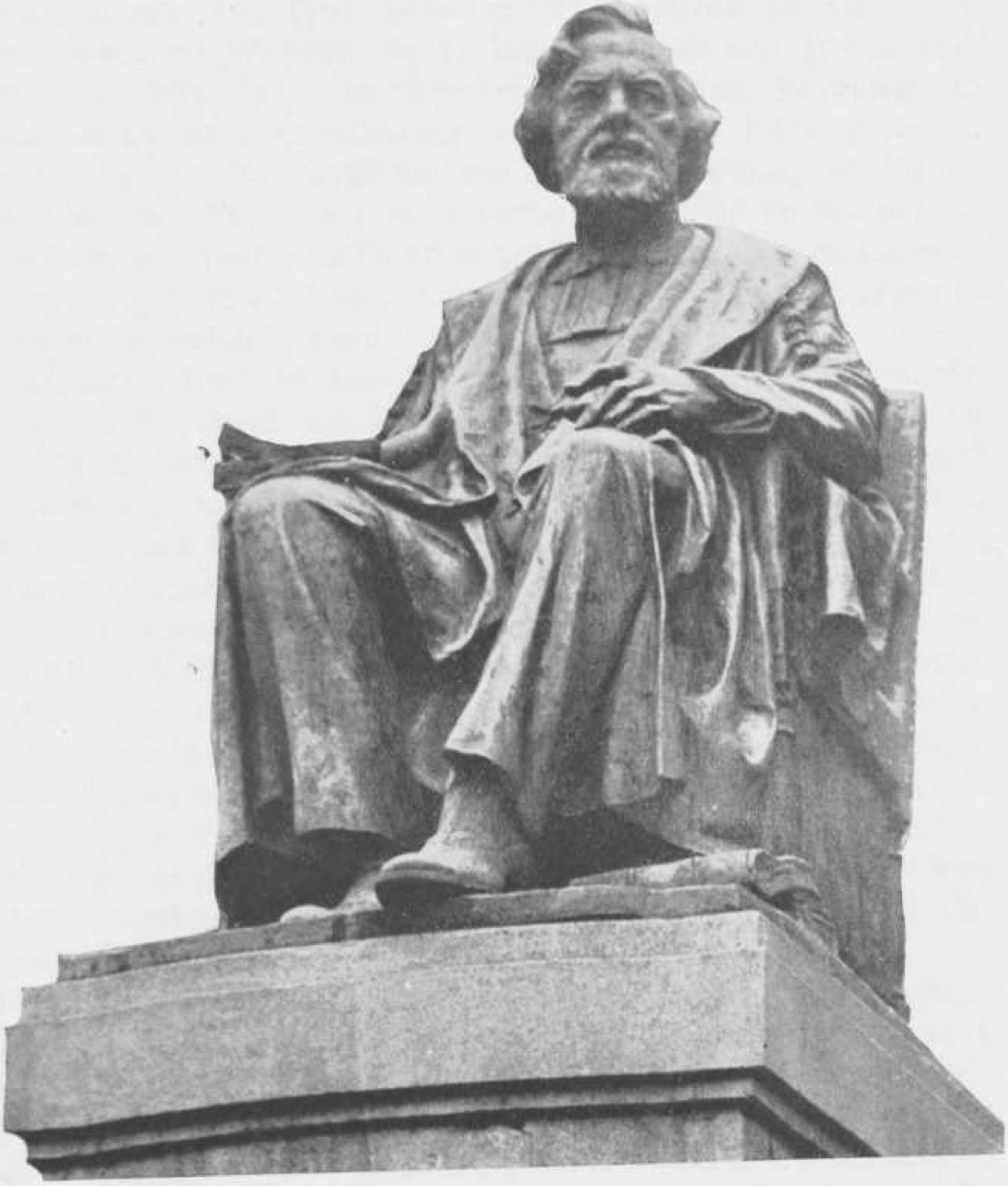


Fig. 14. Standbeeld Prof. F. C. Donders te Utrecht

ling met verscheidene vakgenooten in het buitenland, van wier werk hij overdrukken van tijdschriftartikelen had ontvangen in ruil van de Onderzoekingen uit het Physiologisch laboratorium te Utrecht of van zijn eigen artikelen in tijdschriften. Toen de vrede was gesloten, ontving hij ook weder bezoek van sommige hunner, zooals van Prof. Benedict uit Amerika en van Prof. Wenckebach uit Weenen, welke laatste steeds een groote vereering voor zijn ouden leermeester bleef toonen. Vermoeiende reizen waren voor Pekelharing weldra vanzelf buitengesloten, toen bleek, dat zijn physieke toestand achteruitging en hij nu en dan levensredding door een injectie noodig had bij een aanval van ademnood. Toch was hij er op gesteld het Natuur- en Geneeskundig Congres in 1919 bij te wonen en daarvoor enkele dagen te Leiden bij vrienden te gaan logeeren.

Pekelharing heeft in de weinige jaren, die hem in ruste waren beschoren, nog heel wat kunnen lezen en schrijven, want zijn geest bleef helder. Voor het Receuil der travaux botaniques neerlandais schreef hij, misschien op verzoek van zijn vriend Prof. Beyerinck te Delft: „Some Remarks on Enzymes", waarin hij nog eens zijn meening weergaf over het tot stand komen van biologische processen onder invloed van organische katalysatoren.

Bij uitzondering begaf hij zich even in de politiek, toen candidaten voor de Tweede Kamer der Staten Generaal moesten worden gesteld en hij te zamen met Utrechtsche en Amsterdamsche collega's zich inspande om met de hulp van natuur- en geneeskundigen een candidatuur van Prof. R. H. Saltet te doen slagen met de bedoeling in de volksvertegenwoordiging een van partijen onafhankelijk, gezaghebbend man op het gebied der volksgezondheid te brengen. Die poging is niet gelukt.

Pekelharing was overigens geheel vervuld van zijn lievelingsdenkbeeld, voor het welslagen waarvan hij bijna elf jaren lang zijn krachten had ingespannen, de onthulling van het standbeeld van Donders te Utrecht op de meest waardige wijze. Hij heeft dat mogen beleven en de voldoening gesmaakt, dat het vaderland en in het bijzonder de stad Utrecht, de plaats van Donders' werkzaamheid, openlijk door een blijvend monument de verdiensten van den grooten physioloog en oogheelkundige zou eeren en bij het nageslacht in eere zou doen houden. De lang verbeide dag brak 22 Juni 1921 aan. In het groot-auditorium der Universiteit beklom Pekelharing nog eenmaal den katheder om in het bijzijn

van den Minister van Onderwijs, Kunsten en Wetenschappen, van den Minister van Arbeid, van Donders' nog levende familieleden en van een uitgelezen schare belangstellenden een juichtoon te laten klinken, dat eindelijk het kunstwerk van Toon Dupuis, in brons gegoten, en op een met beeldhouwwerk versierd voetstuk geplaatst, kon worden overgedragen aan het gemeentebestuur van Utrecht.

Nogmaals schetste spreker in korte trekken het geestelijk beeld van Donders voor zijn toehoorders. Hij werd daarin gevolgd door Dr. A. Sikkel, den Voorzitter der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst, welke het denkbeeld van Pekelharing, in 1910 te Tilburg geuit, zoo krachtig had gesteund. Na een muzikaal intermezzo in de aula begaf het geheele gezelschap zich naar het Janskerkhof midden in de stad, waar de eigenlijke onthulling plaats vond op verzoek van den Voorzitter van de Commissie van uitvoering, Mr. A. F. Baron van Lynden, door Donders' achterkleindochter. De Burgemeester van Utrecht, Dr. J. P. Fockema Andreae aanvaardde het standbeeld namens de stad.

Pekelharing kon tevreden zijn en was dit ook, nu zijn daad van piëteit door zijn landgenooten was begrepen en een zichtbaar beeld van dankbaarheid aan het nageslacht was overgegeven. Een eereschuld was door zijn initiatief gedelgd.

Na dezen zomer van rustige ontspanning volgde een eenigszins moeilijke winter, waarin zijn leven herhaaldelijk werd bedreigd en dit slechts kunstmatig door zijn arts Dr. A. H. Schmidt en door de voortdurende oplettendheid van zijn trouwe verzorgster Mevrouw Lahr, werd behouden. Toch kon hij zich nog niet onttrekken aan oude verplichtingen, welke hij op zich had genomen en aan opwellingen van hartelijk medeleven met zijn familie en vrienden. Toen zijn oudste broeder Prof. B. H. Pekelharing te Delft op bijna 81 jarigen leeftijd stierf, was hij niet te weerhouden om diens crematie op Westerveld te gaan bijwonen op een ijskouden Februaridag en het mag een wonder heeten, dat hij bij het bestijgen van den weg naar de koepelzaal van het crematorium, tegen den Noordenwind in, niet is bezweken.

In den volgenden zomer van 1922 vierde hij nog met zijn kinderen den 19en Juli voor de laatste maal zijn verjaardag. In Augustus ondernam hij nog met moeite een reis naar Middelburg, waar hij ten huize van zijn neef Dr. D. Schoute verbleef, maar

daarna was zijn levenskracht ook geheel uitgeput en begon in September de strijd om het einde, dat den 18en dier maand des morgens vroeg volgde.

In den namiddag van dien dag kwam reeds de Senaat der Universiteit in rouwzitting bijeen, om bij monde van Pekelharing's besten vriend Prof. Winkler zijn levensloop en zijn verdiensten als geleerde te hooren herdenken. Bij de begrafenis den 21en September te Utrecht voerde nogmaals Winkler het eerst het woord namens den Senaat en de medische Faculteit in een treffende, kernachtige grafrede. Een reeks van sprekers volgde met lofzangen in denzelfden grondtoon. Talloos waren de brieven van rouwbeklag, welke de naastbestaande familie ontving uit het binnen- en buitenland. In couranten, weekbladen en tijdschriften verschenen met het portret de verschillende levens- en karakterbeschrijvingen van den overleden vriend, medewerker of leermeester, die allen te zamen een levendig beeld gaven van hetgeen Pekelharing in allerlei opzichten was geweest voor mensch en maatschappij. Unisono was de roep: een man van edel karakter en een toonbeeld van onbaatzuchtigheid is heengegaan.

De geleerde wereld roemde zijn groote wetenschappelijke verdiensten, zijn doorzicht en stalen ijver om hangende geneeskundige vraagstukken tot oplossing of verdere ontwikkeling te brengen.

De beoefenaren der geneeskundige praktijk roemden zijn warme belangstelling in de verzorging van zieken en gebrekkigen en in de vorming van een bekwamen medischen stand.

De studenten roemden zijn voortreffelijk onderwijs en zijn waardevolle leiding bij hun eerste schreden op het pad van zelfstandig onderzoek.

De maatschappelijke werkers, die een volksbelang van geneeskundigen aard voorstonden, roemden zijn altruïsme naast practischen zin voor de werkelijkheid èn zijn menschenkennis.

## HOOFDSTUK XV.

### EPILOOG.

Inderdaad, waarin stak het geheim van den invloed, dien Pekelharing heeft uitgeoefend op zijn omgeving en zijn tijdgenooten in den ruimsten zin? Het was zijn behoefte om samen te werken met allen, die met hem van goeden wille waren om een doel te bereiken, dat in het algemeen belang was; zijn gemak om met menschen van verschillenden stand en ontwikkeling om te gaan, met oud en ook jong, bevorderde het effect van die gelukkige eigenschap. Maar de medewerkers aan wie hij zijn vertrouwen schonk, bemerkten al ras, dat hij plichtsbetrachting van hen verlangde; aan zich zelf stelde hij strenge eischen en daardoor kon hij het gezag doen gelden, dat werd aanvaard en gewaardeerd. Want dit werd uitgeoefend met groot verstand en diep menschelijk gevoel, al scheen hij somtijds te streng en kon hij sarcastisch zijn tegenover aanmatiging en domheid. Voor hem, die eenmaal zijn vertrouwen had gewonnen, was hij een trouw vriend, die ook wist te vergeven, wanneer deze naar zijn meening eens was te kort geschoten. Hij was een ware vaderlander, maar niet blind voor nationale gebreken. Hij ergerde zich wanneer hij gemis aan voortvarendheid en wilskracht waarnam, die hemzelf in hooge mate sierden. Hij wist van de gaven en voorrechten, die hem waren geschonken te genieten, was, hoewel sober in zijn dagelijksch leven, geen asceet. Hij gunde ook anderen gaarne het hunne, was daarbij mededeelzaam en zeer vrijgevig. Zijn omgang werd door bijna allen, die met hem in aanraking kwamen, op hoogen prijs gesteld om zijn ruimen blik.

Behalve de blijvende vruchten van zijn verstand en kennis in den vorm van boeken en geschriften en tijdschriftartikelen over velerlei onderwerpen bezitten wij ter herinnering aan zijn eigen persoon gelukkig talrijke portretten, afzonderlijk of in gezelschap

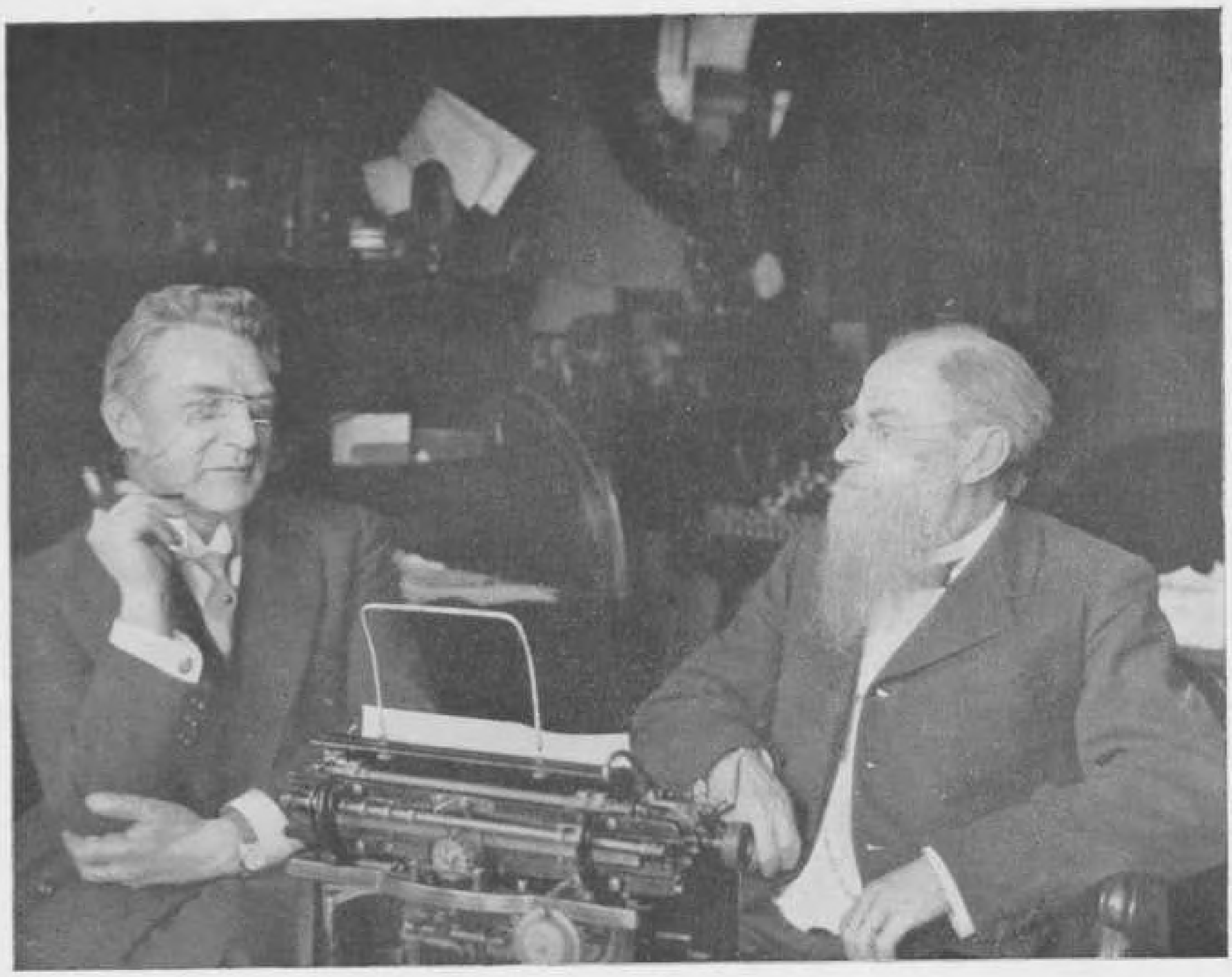


Fig. 15. Prof. Pekelharing en Prof. v. Leersum

Fig. 16. Prof. H. Treub

Fig. 17. Prof. K. F. Wenckebach

met anderen vervaardigd door den photograaf. De kunstenaar Dr. Jan Veth heeft hem geschilderd in zijn toga als hoogleeraar, de medailleur Van der Hoef heeft zijn beeltenis en profil vastgelegd in een bronzen plaquette met onderschrift: „zij moge het nageslacht herinneren aan zijn leven en werken en ter navolging aansporen". De Hongaarsche beeldhouwer Telcz heeft na den eersten wereldoorlog gevolg gegeven aan een opdracht van eenige warme vrienden van Pekelharing, om naar het leven een bronzen buste te vervaardigen, die den man kort voor het eind van zijn vruchtbaar leven weergeeft als een ridder der wetenschap zonder vrees en zonder blaam.

# *Pekelharing en de Physiologische Chemie*

*door*
*H. G. K. Westenbrink*

## HOOFDSTUK I.

### HET WETENSCHAPPELIJKE MILIEU.

De geslachten komen en gaan, ook in de wetenschap. Pekelharing's levenswerk beslaat de laatste twee decennia van de negentiende en de eerste twee van de twintigste eeuw. Zijn generatie van vorschers der levende natuur wordt niet tot de grootste gerekend; zij leefde als het ware tusschen de tijden van vervulling. Het was een tijd, eenerzijds van critisch schiften en van het geven van toevoegsels tot de fundamenteele vondsten van de vorige generatie, anderzijds van het onbewust en schoorvoetend zetten van de eerste schreden op het pad, dat wederom naar een groote toekomst zou leiden.

In de redevoeringen ter herdenking van de groote mannen uit die vorige generatie, die bij het naderen der eeuwswisseling zoo dikwijls gehouden moesten worden als weer één van hen zijn aardsche loopbaan voleindigd had of het een ander op hoogen leeftijd gegeven was een huldebetoon in ontvangst te nemen, klinkt telkens een weemoedige toon door wegens den grooten tijd die voorbij is en zijn gelijke niet weer zal hebben. „Jene Zeit, wo Schlag auf Schlag die Entdeckungen auf einander folgten, dürfte für immer dahin sein," zegt Max Cremer als hij Carl von Voit op zijn zeventigsten verjaardag toespreekt. En inderdaad, een heel groote tijd was voorbij, doch hoe schromelijk vergiste de spreker zich in zijn toekomstverwachting!

Omstreeks het midden der negentiende eeuw legden Schleiden en Schwann de grondslagen der weefselleer, His van de microscopische anatomie, Von Baer van de embryologie, voltooiden Voit en Rubner de klassieke stofwisselingsleer, die Lavoisier bij zijn ontijdigen dood als torso had moeten nalaten; die tijd aanschouwde het pionierswerk van Helmholtz en Donders over de physiologie der zintuigen, van Du Bois Reymond over de spier-

physiologie, van Carl Ludwig over de werking der nieren en klieren; het is ook de tijd waarin het alomvattende levenswerk van Claude Bernard volbracht werd. Al dit werk was in zijn afgerondheid zoo volmaakt, dat de vraagstukken welke deze grootmeesters hadden aangeraakt in de oogen van hen, die onmiddellijk na hen kwamen, in groote trekken opgelost leken. Voor hen bleef er niets over dan het moeizame verder worstelen met een materie, die haar geheimen in wezen reeds prijsgegeven had. Helmholtz zag dit op hoogen leeftijd zelf ook zoo. In een toespraak roept hij herinneringen op aan zijn jonge jaren, waarin men als het ware slechts de hand had uit te steken om een belangrijk vraagstuk te grijpen. Hij vergelijkt deze voor den natuurvorscher ideale omstandigheden met de wetenschappelijke omgeving der jongere physiologen, welke is als een reeds veel geploegde akker, waarop men slechts door moeizamen arbeid nog eenige oogst kan verwerven. En toch is die tijd van schijnbaren stilstand er een geweest van groote bedrijvigheid en alleszins de moeite waard, gekend te worden door het thans werkende geslacht, dat weer jaren beleefd heeft, even adembenemend door onverwachte vondsten als de vijftig jaren rondom het midden van de negentiende eeuw.

De wetenschappelijke zin en de begaafdheid der mannen van Pekelharing's generatie was niet minder dan die van hen, die hun voorgingen of na hen kwamen. Zij hebben ontdekkingen gedaan, die de kiem zijn gebleken van de groote dingen, waarop wij ons terecht beroemen. Maar deze vondsten waren zoo verbijsterend nieuw, pasten zoo slecht in het systeem hunner gedachten, dat zij zelf het belang ervan niet beseften en bovendien door de nog niet voldoend ontwikkelde techniek ze niet hadden kunnen uitbuiten om verder te komen.

In de gemiddelde geestesrichting der biologen is een zekere golfbeweging waar te nemen. In alle perioden vermengen en doorkruisen de verschillende tendenzen elkaar, doch ontegenzeggelijk voert de eene richting den boventoon in de éene, de tegengestelde in de andere periode. Voortdurend botsen de meeningen over de vraag, of de doode en de levende natuur gebieden zijn, die geheel van elkaar gescheiden gedacht moeten worden of dat men beide van uit één gezichtspunt moet beschouwen, steeds staat men voor het dilemma of de verschijnselen der levende natuur verklaard moeten worden uitsluitend op grond van de krachten, die

men in de zoo veel eenvoudiger levenlooze natuur heeft leeren kennen, of dat er in de levende materie nog geheel andere, misschien zelfs uitsluitend andere krachten in het spel zijn. Als uiterste vertegenwoordiger van de laatste richting kan Xavier Bichat genoemd worden, van wien de volgende uitspraak uit de laatste jaren der achttiende eeuw afkomstig is: „la physique, la chimie, etc....., se touchent parce que les mêmes lois président à leurs phénomènes; mais une immense intervalle les sépare de la science des corps organiques, parce qu' une énorme différence existe entre ces lois et celles de la vie. Dire que la physiologie est la physique des animaux, c'est en donner une idée extrêmement fausse; j' aimerais autant dire que l' astronomie est la physiologie des astres". Welk een enorme afgrond scheidt deze meening van die, welke bijvoorbeeld onze landgenoot Jacob Moleschott omstreeks een halve eeuw later aanhing. Hij toch schreef in zijn „Kreislauf des Lebens", „dass alle Kräfte Ausfluss und Äusserungen der Eigenschaften der von Ewigkeit zu Ewigkeit dauernden Materie sind, ohne einen höheren Willen oder Antrieb von Aussen. Sie sind in einem Kreislauf thätig, in welchem die Zerfallproducte der Pflanzenwelt zum Aufbau des thierischen Lebens dienen und umgekehrt, und in welchem wiederum die unorganischen Stoffe zum Aufbau und zur Lebenserhaltung der organischen Welt dienen, welche ihrerseits wieder in ihre unorganischen Bestandtheile zerfallen müssen. So bleibt der Stoff selbst in seiner Gesammtheit sich stets eins, gleichwohl ob er sich uns in seinen Erscheinungen belebt oder unbelebt darbieten mag". Bloemrijker doch in denzelfden geest laat Emil du Bois Raymond zich vijftig jaar later uit: „Ein Eisenteilchen ist und bleibt ein und dasselbe Ding, gleichviel, ob es im Meteoriten den Weltkreis durchfliegt, im Dampfwagenrade auf den Schienen dahinschmettert oder in der Blutzelle durch die Schläfe eines Dichters rinnt. So wenig wie in dem Mechanismus von Menschenhand, ist in dem letzteren Falle irgend etwas hinzugetreten zu den Eigenschaften des Teilchens, irgend etwas davon entfernt worden. Diese Eigenschaften sind von Ewigkeit, sie sind unveräusserlich, unübertragbar". „Haben die Atome aber keine anderen Kräfte entfaltet, so sind eben alle Vorgänge in der Zelle physisch-chemischer Art, wie in einem Reagenzglase".

De richting, die in de geschriften van Moleschott en Du Bois Reymond tot uiting komt, voerde ontegenzeggelijk in Pekel-

haring's tijd den boventoon. Nu zal deze geestesgesteldheid, althans aanvankelijk, weinig hindernissen leggen op den weg der voortschrijdende natuurwetenschap. Veel erger zou het zijn, voor ieder niet onmiddellijk „begrepen" verschijnsel een nieuwe kracht in te voeren; men moet inderdaad zien, hoever men ter verklaring der levensverschijnselen kan komen door alleen gebruik te maken van de krachten die ons uit de anorganische natuur bekend zijn, echter zonder de mogelijkheid van het bestaan van nog onbekende agentia, krachten en toestanden der materie uit het oog te verliezen. Hoe goed was zich dit reeds Justus von Liebig bewust geweest, toen hij in den twintigsten zijner beroemde „Chemische Briefe" schreef: „Wir haben in der neueren Zeit eine grosse Anzahl von Erscheinungen kennen gelernt, von denen wir kaum wissen, welche von allen den bekannten Ursachen daran Theil haben. In früherer Zeit würde man sich beeilt haben, die Existenz besonderer bis dahin unbekannter Kräfte daraus zu folgern; wir thun dies nicht, weil wir unserer Unwissenheit in Beziehung auf die Eigenthümlichkeiten der bekannten, namentlich der sogenannten Molecularkräfte, der Cohäsion und Affinität uns bewusst sind".

De in het verdere verloop der 19e eeuw bereikte afgeslotenheid van het op mechanischen grondslag berustende verklaringssysteem van physica en chemie had echter het gevoel van ontoereikendheid der kennis van de doode materie voor de verklaring der levensverschijnselen steeds meer op den achtergrond gedrongen. Het zou natuurlijk veel erger geweest zijn, wanneer men in de fout vervallen was, waartoe een Bichat geneigd was, niet ten volle gebruik te maken van alles wat er door de studie van de levenlooze materie bekend geworden was, maar men stond niet meer genoeg open, was niet meer ontvankelijk voor het feit, dat het levende organisme dan toch nog maar een onbekend milieu, een microkosmos van zeer bijzondere structuur en dimensies was, waarin de krachten, die men al zoo heel goed meende te kennen, zich wel eens op geheel andere wijze konden openbaren. Zoo waren de biochemici uit die dagen te zelfbewust; zij vermoedden daardoor niet, dat er nog wel eens een veel subtielere chemie zou kunnen bestaan dan die, van welke men zich in de scheikundige laboratoria had weten te bedienen, een stoffelijk gebeuren van uitzonderlijke fijnheid van verhoudingen, van doelgerichtheid van feilloos op elkaar ingestelde volgreacties,

zich afspelend in een milieu van fijnste topografische nuanceering! Men had geen besef van de beteekenis van het onweegbare, van den immensen invloed van stoffen in bijkans oneindig kleine concentraties.

Voor een bioloog als Pekelharing zijn, evenals voor den physicus en den chemicus uit zijn dagen, de atomen massieve, volkomen elastische bolletjes, welke zich gedragen volgens de wetten der klassieke mechanica. De atomen zijn vereenigd tot moleculen, die werkelijk, zeer in het klein natuurlijk, de gedaante hebben van de modellen, die men met behulp van houten bollen en ijzerdraad samenstelt. De trillingstoestand der atomen in dit moleculaire verband bepaalt de stabiliteit en het reactievermogen van het molecule. „Hoe sterker de intramoleculaire beweging", zegt Pekelharing in zijn dies-rede, gehouden als Rector Magnificus der Utrechtsche Universiteit op 26 Maart 1897, „hoe grooter namelijk de trillingswijdte der atomen is, des te eerder zal het kunnen gebeuren dat atomen, die groote verwantschap tot elkander hebben, zooals die van koolstof en van zuurstof, dicht genoeg in elkaars nabijheid komen om, andere loslatend, zich met elkander te vereenigen. Op andere plaatsen in de, vergelijkenderwijs gesproken, reusachtig groote, levende moleculen hebben zoodanige sterke trillingen het aanhaken van de in de omgeving gelegen atoomgroepen, assimilatie derhalve, ten gevolge". Er is in de voorstellings-wereld der biochemici in de halve eeuw, die sedert dien verstreken is, wel veel veranderd!

Liebig heeft onbewust het programma gegeven voor het physiologisch chemische onderzoek vanaf het midden van de 19e eeuw tot aan den eersten wereldoorlog. Liebig, de man met ontzaggelijke experimenteele ervaring op het gebied der zuivere chemie, die echter nooit één proef met een levend dier gedaan had, zette de wetenschappelijke wereld in zijn reeds genoemde, in verscheidene edities verschenen „Chemische Briefe" zijn fascineerende theorieën der levensverschijnselen uiteen. Men kan gerust zeggen, dat al deze theorieën dwalingen waren, de zuurstof als oorzaak van de stofwisseling — fout!, de eiwitten de bron van de dierlijke arbeidsverrichting — fout!, de koolhydraten en vetten slechts „Respirationsmittel" — fout!, zijn beschouwingen over de constantheid der lichaamstemperauur — fout!, zijn meening, dat de eiwitten der voedingsmiddelen als zoodanig in het bloed overgaan — fout!, en zoo zou men kunnen doorgaan, doch welk een spran-

kelende geest spreekt uit dit alles! Welk een immense invloed moet er van deze beschouwingen uitgegaan zijn; alle vraagstukken, die de stofwisselingsphysiologen in de volgende halve eeuw hebben bewerkt, zijn in Liebig's „Briefe" aangeroerd, zij hebben de besten van hen niet overtuigd, doch beter dan dat, zij hebben hen tot tegenspraak en experimenteel werk geprikkeld. De geslachten van experimentatoren, zoowel chemici als medici, die na Liebig kwamen, zwermden uit over heel het wijde gebied dat wij de physiologische chemie noemen. Aanvankelijk waren het voor Duitschers, bij wie zich echter in steeds toenemende mate Amerikanen en Engelschen voegden. Ander nationaliteiten kunnen bogen op meer geïsoleerde figuren, doch dan soms van uitzonderlijken glans; de Russen kunnen wijzen op Pawlow, de Zweden op Hammarsten, de Denen op Sørensen, wij Nederlanders op Pekelharing. De klassieke leer der gasstofwisseling, der dierlijke warmte en arbeidsverrichting alsmede de voedingsleer werden op stevige basis gevestigd door Voit en Rubner in Duitschland en Atwater in Amerika. De chemie der spijsverteringssappen vond bewerkers in Brücke, Maly, Heidenhain, Kühne, Cohnstein, Hammarsten en onzen Pekelharing, de chemie der urine in Hoppe-Seyler, Thierfelder, Nencki, Salkowski en tallooze anderen, de chemie der bloedkleurstof in Hoppe-Seyler en zijn school, de bloedstolling in Brücke, Alex. Schmidt, Hammarsten en wederom Pekelharing, het transport van zuurstof en koolzuur door het bloed in Chr. Bohr, de koolhydraatstofwisseling in Pflüger. Denken wij verder aan de ontdekking der onderscheidene phosphatiden, van het cholesterol en der nucleïnezuren als nimmer ontbrekende bestanddeelen der dierlijke weefsels naast de eiwitten door Hoppe-Seyler en zijn groote schare van medewerkers, aan de studiën over de eiwitten van Schützenberger, Hofmeister, Kossel, Osborne en tenslotte de bekroning van hun werk door Emil Fischer, aan de ontdekking der celvrije alcoholische gisting door Eduard Buchner, dan doemt een beeld op van de kolossale bedrijvigheid in Pekelharing's levenstijd in het vak dat bovenal zijn liefde had. En in de bonte rij der genoemde namen neemt de zijne een zeer eervolle plaats in. Zijn werk over de bloedstolling, over het pepsine, over de beteekenis van het kreatine voor de spierfunctie, behoort tot de wezenlijke inventaris der klassieke physiologische chemie, terwijl het hem tevens gegeven was één dier fundamenteele vondsten te doen die den nieuwen tijd inluidden.

In het beschouwde tijdvak is een ontzagwekkende massa van betrouwbaar materiaal bijeengebracht, hetgeen slechts mogelijk geweest is door een betrekkelijk ver gaande specialisatie der geleerden. Omstreeks het midden der vorige eeuw was in vrijwel alle landen van Europa het inzicht doorgebroken, dat hooger onderwijs slechts met vrucht kan worden gegeven door hem, die zich ook zelf wijdt aan wetenschappelijke onderzoekingen op het betreffende gebied. Vandaar dat toen reeds met het toenemen der eischen die de wetenschapsbeoefening aan een geleerde stelde, in het eene land wat vroeger, in het andere wat later, de leerstoelen voor anatomie en physiologie gescheiden werden, vakken die te voren steeds door één hoogleeraar gedoceerd werden. Nederland was hierin niet achter gebleven. In Utrecht had de scheiding zich tengevolge van den ontembaren doceerlust van den opkomenden jongen Donders in feite reeds lang voltrekken voor zij in 1862 na den dood van Schroeder van van der Kolk officieel bekrachtigd werd door de benoeming van Donders tot Hoogleeraar in de Physiologie en van W. Koster tot Hoogleeraar in de Anatomie. De officieele scheiding had in Groningen reeds plaats gehad in 1850, waar van 1851 af door I. van Deen de leerstoel voor de Physiologie bezet werd. Amsterdam volgde in 1858 door de aanstelling tot Hoogleeraar in de Physiologie van A. Heynsius, den man, die later Pekelharing's leermeester zou worden, en in 1865 kwam in Leiden de scheiding tot stand, toen Heynsius van Amsterdam naar Leiden overging.

Het duurde echter niet zoo heel veel jaren, of ook de physiologie werd reeds weer te omvangrijk geacht om door één man gedoceerd te worden. Aanvankelijk lag bij de groote physiologen der 19e eeuw de nadruk dikwijls op het gebruik van chemische methoden. Denken wij slechts aan Theodor Schwann en Ernst Brücke met hun onderzoekingen over het maagsap, aan Willy Kühne, zoowel in zijn Berlijnschen-, Amsterdamschen- als Heidelbergschen tijd, of aan de zoojuist genoemde eerste Nederlandsche Hoogleeraren in de Physiologie Van Deen te Groningen en Heynsius te Amsterdam en te Leiden. In den tijd van de opkomst van de electrophysiologie onder den invloed van Du Bois Reymond en van de physiologie der zintuigen door de stuwkracht van Helmholtz en Donders, verplaatst zich de belangstelling in physische richting. Maar in dezelfde jaren wordt het practisch onmogelijk, dat een geleerde naast het bezit van een diepgaande

kennis van anatomie en histologie zoowel de physische als de chemische onderzoekingsmethoden volledig beheerscht. Het scheppen van een specialen leerstoel voor physiologische, biologische of medische chemie of hoe deze ook genoemd mocht worden naast een leerstoel voor de physiologie, waaronder men ging verstaan de leer der levensverrichtingen, bestudeerd met behulp van physische methoden, werd onvermijdelijk. Het practische standpunt overwon in dezen het ideëele en de successen van de getroffen maatregelen hebben de voorstanders van de scheiding der leerstoelen in het gelijk gesteld. Maar het is nog steeds de moeite waard kennis te nemen van het magistrale betoog, waarmede Eduard Pflüger in 1877 de kunstmatige scheiding van „die Eine grosse herrliche Wissenschaft der Physiologie" in een physisch en een chemisch deel bestreed. Hij mocht betoogen: „Die Natur und ihre Thaten sind unendlich; aber die allgemeinen Gesetzte werden mit dem Fortschreiten der Wissenschaften immer einfacher werden und indem wir uns auf diese stützen, wollen wir der immer weiter gehenden Zersplitterung der Einzelfächer uns entgegen stemmen, da ja die Einzelheit nur in der Allgemeinheit ihren wahren Werth erlangt", de ontwikkeling in tegengestelden zin was niet meer te stuiten. Wij zien in Duitschland E. Drechsel een „Extraordinariat" bezetten onder Carl Ludwig te Leipzig, E. Baumann onder Du Bois Reymond te Berlijn, F. Röhmann onder R. Heidenhain te Breslau, Hoppe-Seyler krijgt een „Ordinariat" in de Physiologische Chemie bij de stichting van de Duitsche universiteit te Straatsburg in 1872. De Vereenigde Staten, Engeland en Frankrijk stonden in dien tijd op wetenschappelijk gebied ontegenzeggelijk bij Duitschland ten achter, maar alle drie de Zweedsche Universiteiten bezaten reeds omstreeks 1860 — naar men aanneemt onder den nog steeds doorwerkenden invloed van de inzichten van Berzelius — leerstoelen in de medische chemie. En ook in ons land kwam het in 1888 na het aftreden van Donders tot de stichting van een leerstoel voor de Physiologische Chemie in Utrecht, zij het dan ook dat Pekelharing, de eerste bezetter hiervan, tevens de Histologie te doceeren had. Hiermede was Pekelharing meer nog dan in vroegere jaren, toen hij zich als leeraar aan de Veeartsenijkundige School met physiologisch-chemische vraagstukken bezig hield, de centrale figuur geworden bij de beoefening van dezen tak van wetenschap in Nederland. Het zou nog vele jaren duren voor ook de andere

universiteiten Utrecht in dezen konden volgen, hoewel men sinds Hamburger in 1901 tot het Professoraat in de Physiologie te Groningen geroepen werd, hiermede eigenlijk een tweede vertegenwoordiger der Physiologische Chemie aan onze Universiteiten had.

De belangstelling voor de physiologische chemie was in Nederland reeds gewekt door Gerrit Jan Mulder in een tijd toen de beoefening der chemie zich in ons land op een buitengewoon laag peil bevond. De roem der „Hollandsche scheikundigen" behoorde in zijn levenstijd tot het verleden en de ervaring, die mannen als Deiman, Bondt, Paets van Troostwijk, Nieuwland, Lauwerenburg hadden bezeten, had zoo weinig sporen achtergelaten, dat Mulder zich in zijn studietijd, wanneer hij een elementaire moeilijkheid niet kon overwinnen, per brief tot Berzelius in Stockholm moest wenden om hulp. Maar Mulder ontwikkelde zich ondanks het ongunstige milieu waarin hij opgroeide tot een der grondleggers der physiologische chemie, wiens naam in één adem genoemd wordt met dien van Berzelius en Liebig. Zijn uit twee deelen bestaande „Proeve eener Algemeene Physiologische Scheikunde" uit 1843 is nog steeds het lezen waard. Door zijn genie werd het pad voor zijn opvolgers geëffend. Over zijn in het bovenstaande reeds eenige malen genoemden leerling Adriaan Heynsius komen wij rechtstreeks bij Pekelharing. Een groot deel der belangstelling van Mulder had de dierlijke eiwitten gegolden. Van hem is het synoniem „proteine" voor eiwit, dat in alle talen ingang gevonden heeft, afkomstig en de heftige strijd met Liebig over zijn „proteine theorie" was een gebeurtenis in de wetenschappelijke wereld. Heynsius was in 1853 onder zijn leiding gepromoveerd tot doctor in de Philosophia Naturalis op een dissertatie getiteld: „Geschiedkundig onderzoek naar de kennis der eiwitachtige lichamen" en ook nog tijdens zijn professoraat te Leiden bewoog zich Heynsius met voorkeur op het gebied der eiwitten van het bloed. Vrijwel alle bijdragen, die men in de van 1869 tot 1884 door Heynsius uitgegeven „Onderzoekingen, gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Leidsche Hoogeschool" aantreft, of zij nu stammen van de hand van hemzelf over de bloedstolling of van zijn leerling, den lateren Hoogleeraar in de Physiologie te Amsterdam Th. Place, betreffen onderwerpen die in latere jaren in Utrecht door of onder leiding van Pekelharing weder ter hand zouden worden genomen.

De kiem van diens werk is te vinden bij zijn Leidschen leermeester; het milieu waarin hij in het Leidsche laboratorium verkeerde en waarin de geest van Gerrit Jan Mulder nog doorwerkte, heeft niet nagelaten ook op zijn latere werk grooten invloed uit te oefenen. Vanuit het tegenwoordige standpunt beschouwd heeft Heynsius' chemische werk niet veel oorspronkelijks en blijvends opgeleverd; Pekelharing's levenswerk staat op een aanzienlijk hooger plan. Deze voleindiger van de klassieke periode der Physiologische Chemie in Nederland is evenals Gerrit Jan Mulder, die haar inleidde, een figuur van waarlijk Europeesch formaat.

## HOOFDSTUK II.

### DE BLOEDSTOLLING.

De bloedstolling vormt één van die merkwaardige vraagstukken, waaraan men zoo overduidelijk ziet, dat de wetenschap nooit een eindpunt bereikt. Steeds blijkt men nog weer dieper in een verschijnsel te kunnen indringen. Meent men een onderzoek afgesloten te hebben, vroeger of later doemen er weer nieuwe vragen op en blijkt op onverwachte wijze samenhang te bestaan van het bestudeerde met andere verschijnselen. Zoo wordt zijn plaats in het geheel der natuurverschijnselen voortdurend beter bepaald en gaat men de groote lijnen van het algemeene natuurgebeuren ook in het bijzondere geval beter onderscheiden, maar aan het proces van voorloopige oplossing en weer opvatten van het vraagstuk komt nooit een einde.

De stolling van het bloed is een onderdeel van het proces, dat plaats grijpt wanneer het bloeden van een wond gestelpt wordt. Bij dit laatste speelt ook de samentrekking der vaatwanden en de verkleving der witte bloedlichaampjes een groote rol, terwijl onder de bloedstolling slechts verstaan wordt het overgaan van het bloed van den vloeibaren in den vasten aggregatietoestand.

Daar er weinig stoffen zijn, waarvoor de primitieve mensch meer belangstelling heeft dan voor bloed moet ook de stolling van het bloed reeds aan den mensch bekend geweest zijn, sedert hij zich ontwikkeld heeft tot een denkend wezen. Het kan dan ook niet anders, of de oude Egyptische, Joodsche en Grieksche heelmeesters moeten reeds hun denkbeelden gehad hebben omtrent de oorzaak van het verschijnsel, dat bloed vloeibaar is zoo lang het zich in het lichaam bevindt, doch vast wordt nadat het uit een wond gevloeid is. En dan is het merkwaardig op te merken, dat de geleerden zich tot diep in de achttiende eeuw tevreden gesteld hebben met verklaringen, die door uiterst eenvoudige

proeven weerlegd hadden kunnen worden. Waarom heeft men toch die simpele proefjes niet gedaan? Velen dachten bijvoorbeeld, dat evenals in het geval van water en ijs de afkoeling van het bloed de oorzaak was van de stolling. Waarom moest het tot de tweede helft der achttiende eeuw duren voor een Hewson een aan twee kanten afgebonden, met bloed gevulde ader van een konijn in een koudmakend mengsel bracht, om waar te nemen dat het bloed bevroor, maar door ontdooiïng weer vloeibaar gemaakt kon worden, om vervolgens echt te gaan stollen? Waarom nam de toch zoo scherpzinnige Schroeder van der Kolk nog in 1820 aan, dat het bloed door de beweging, waaraan het in het lichaam onderhevig is, in den vloeibaren toestand wordt gehouden, terwijl hij toch zoo gemakkelijk had kunnen waarnemen, dat de beweging van het bloed buiten het lichaam het vastworden geenszins verhindert? Dit zijn echter vragen, die samenhangen met de psychologie van den natuuronderzoeker in het algemeen en van alle tijden, want ook thans, nu wij zooveel critischer zijn geworden en geleerd hebben steeds weer nieuwe vragen te stellen en experimenten te bedenken om een hypothese te toetsen, laten wij nog wel eens, vooral wanneer wij ons door een theorie zeer bevredigd gevoelen, een proef achterwege die haar gemakkelijk had kunnen weerleggen.

Deze vragen kunnen wij dus beter terzijde laten liggen, om vast te stellen, dat ook in het geval van de bloedstolling, zooals op zoovele gebieden der biologie, het tot het midden der negentiende eeuw zou duren voor men zich op exacte wijze met het verschijnsel ging bezig houden. Toen begon, aanvankelijk nog slechts druppelsgewijs, de stroom van mededeelingen te vloeien, die aan zou zwellen tot een vloed, die het thans haast onmogelijk maakt dit toch zoo eng begrensde gebied der physiologie te overzien. In 1929 publiceerde E. Wöhlisch op echt Duitsche wijze in de „Ergebnisse der Physiologie" een „erschöpfend" overzicht der bloedstollingsliteratuur, dat 902 publicaties omvatte. Bij het vervolg op dit overzicht, dat in 1940 het licht zag, was nog eens weer een lijst gevoegd met vele honderden nieuwe literatuurcitaten!

Blijkens de „Proceedings of the Philosophical Society of Glasgow" moet in deze stad omstreeks 1840 een opgewekt wetenschappelijk leven geheerscht hebben. Het zullen zeker niet de minst belangwekkende bijeenkomsten van dit genootschap ge-

weest zijn, waarin de artsen Andrew Buchanan en Andrew Anderson hun waarnemingen beschreven over de bloedstolling, welke beschouwd zouden kunnen worden als de grondslag, waarop allen die na hen kwamen zouden bouwen, ware het niet dat hun mededeelingen aanvankelijk niet gemeengoed der wetenschappelijke wereld werden, doch eerst vele jaren later uit de zoo juist genoemde „Proceedings" opgegraven zouden worden. Duitsche geleerden zouden onderwijl de leiding nemen in de physiologie en het tooneel van het bloedstollingsonderzoek verplaatst zich dan ook naar die plaatsen, waar zij den scepter zwaaien, naar Berlijn, waar in de „Charité" door den jongen Virchow in korte jaren een zeer uitgebreid feitenmateriaal bijeengebracht wordt over de stolling van het bloed en van vele andere lichaamsvloeistoffen, zoowel normale als pathologische, naar Weenen, waar Ernst Brücke zijn interessante proeven doet met het bloed van schildpadden, en naar die merkwaardige kleine universiteitsstad in het Baltenland, Dorpat, waar telkens weer de grootste geleerden aller tijden hun eerste schreden op den academischen loopbaan zetten en waar omstreeks 1860 Alexander Schmidt de door Virchow gegeven suggestie opnam, in het bijzonder de niet-spontaan stollende lichaamsvloeistoffen te bestudeeren, daar in deze „die Verhältnisse ungleich einfacher sind". En met Alexander Schmidt, die, geholpen door vele doctorandi, zijn geheele leven aan het vraagstuk der bloedstolling zal blijven wijden en wiens mededeelingen tot bijna 1900 toe onze aandacht blijven vragen, komen wij meteen reeds tot Hammarsten in Uppsala, Arthus en Pagès in Parijs en Pekelharing in Utrecht.

Voor ik ga uiteenzetten, wat deze mannen hebben gedaan om daarbij in het bijzonder het licht te doen vallen op het werk van Pekelharing, zal het dienstig zijn een beschrijving te geven van wat men zelfs bij zeer oppervlakkige waarneming van stollend bloed kan vaststellen.

Stellen wij ons voor dat wij iemand een prikje in den vingertop geven en er zich een druppel bloed vormt. Probeeren wij die met behulp van een kleine glazen pipet in een reageerbuisje over te brengen, dan bemerken wij al spoedig, dat wij vlot moeten werken, daar anders het bloed, dat zoo gemakkelijk in de pipet opsteeg, er met geen mogelijkheid meer uit te blazen is: het is gestold in de pipet. Een overeenkomstige last ondervindt men, wanneer men zonder maatregelen te nemen om het stollen te

voorkomen de naald van een injectiespuit in een ader brengt en bloed in de spuit opzuigt. Tien tegen één, dat tengevolge van de stolling van het bloed de zuiger reeds niet meer in beweging te krijgen is, voor de spuit geheel met bloed gevuld is. Om meer bijzonderheden van de bloedstolling te kunnen waarnemen moeten wij op andere wijze te werk gaan, bijvoorbeeld door bij een proefdier onder narcose een glazen buisje, welks binnenwand met een dun laagje vaste paraffine bedekt is, in een slagader te brengen en het met een flinke straal uitstroomend bloed in een bekerglaasje op te vangen. Tenzij de glaswand van het bekertje ook met paraffine overtrokken is, zullen wij zien dat reeds na enkele minuten het bloed aan den wand begint vast te worden. Vervolgens gaat het dikwijls overrompelend snel en is, vóór men het goed beseft, de geheele massa één vaste koek geworden, zoodat men het glaasje zonder gevaar van morsen kan omkeeren. Laat men het glaasje nu eenige uren staan dan ziet men dat de bloedkoek gaat krimpen en loslaat van den wand. De tusschen den wand en de koek vrijgekomen ruimte is dan gevuld met een lichtgele vloeistof, die men het bloedserum heeft genoemd.

In een geparaffineerd glaasje opgevangen bloed zou veel langer vloeibaar gebleven zijn. De aanraking van het bloed met glas is dus, zooals Brücke door zijn zoojuist genoemde proeven met den schildpad het eerst aantoonde, een zeer belangrijke factor in het proces der bloedstolling.

Het serum kan men ook verkrijgen door het bloed te kloppen of te roeren. Er scheidt zich dan uit het bloed een draderige eiwitmassa af, die men van oudsher in de verschillende talen „fibrine", „fibrin", „Faserstoff", „vezelstof" genoemd heeft. Het bloed waaruit deze stof verwijderd is, het „gedefibrineerde" bloed, is onstolbaar. Gaat men dit centrifugeeren dan zetten zich de bloedlichaampjes op den bodem af, de zwaardere roode onder en een zeer dun laagje witte boven, en de daar nog weer boven staande lichtgele vloeistof is wederom het serum, dat, wanneer men niet zeer scherp heeft gecentrifugeerd, nog lichtelijk troebel is door de zich nog niet volledig afgezet hebbende witte bloedlichaampjes.

De fibrine kan zich dus in verschillende vormen afzetten, als een geleiachtige massa, wanneer het bloed tijdens de afscheiding in rust is, of als een veel compactere draderige massa, wanneer het bloed in heftige beweging gehouden wordt en er zich lichamen

in bevinden waaraan de draden zich kunnen vasthechten. In het eerste geval verkrijgt men dus serum doordat bij het samentrekken van de fibrine de bloedlichaampjes in deze massa gevangen blijven, in het tweede geval doordat men hen kunstmatig verwijdert.

De vloeistof, waarin de bloedlichaampjes gesuspendeerd zijn voor zich de fibrine heeft gevormd, noemt men het bloedplasma. Dit verschilt dus hierin van het serum, dat het nog de stof bevat, die zich in den vorm van fibrine kan afscheiden. Daarom kan, wanneer het gelukt de bloedlichaampjes van de bloedvloeistof te scheiden zonder bij deze bewerking gestoord te worden door spontaan intredende stolling — bijvoorbeeld door het bloed in een afgekoelde geparaffineerde centrifugebuis op te vangen en bij lage temperatuur snel te centrifugeeren —, het aldus verkregen plasma nog wel stollen, terwijl serum geen stollingsvermogen meer bezit.

Meer behoeft men niet te weten om de geheele ontwikkeling van de bloedstollingsleer te kunnen volgen. Hierbij hebben wij uit te gaan van het merkwaardige feit, dat Alexander Schmidt, de reeds genoemde suggestie van Virchow volgend, met gelijkluidend resultaat dezelfde proeven deed, die Buchanan vijftien jaar tevoren reeds verricht had.

In het verslag van de zitting van de „Philosophical Society" te Glasgow van den 19en Februari 1845 lezen wij: „Dr. Buchanan showed some specimens of hydrocelic serum, the fibrin of which was coagulated by means of a few fragments of the washed clot of blood added to it some time before. The coagulated masses were transparant and tremulous, like calf-foot jelly, and so firm as to admit of being inverted on a plane surface without altering their shape". Het in deze passage genoemde „hydrocelic serum" is de vloeistof, die zich bij bepaalde ziektetoestanden ophoopt in den teelbalzak van den man. De benaming „serum" stamt uit den tijd waarin men dacht dat zij, evenals het uit bloed verkregen serum, niet kan stollen. Uit zich zelf doet zij dit ook niet, doch wel, zooals uit het zoojuist genoemde proefje van Buchanan bleek, wanneer er een geschikt agens, i.c. een stukje bloedstolsel, bij gebracht wordt. Het proefje leidde Buchanan tot het uitermate belangrijke inzicht, dat in het hydrocele vocht evenals in bloed het eiwit fibrine opgelost is, dat „only coagulates under the influence of suitable reagents", en verder dat, terwijl een zoo-

danig reagens er in het geval van het hydrocele vocht van buiten af bijgebracht moet worden, het in het bloed zelf reeds voorhanden is. Het zou gelocaliseerd zijn in de witte bloedlichaampjes, want wanneer het bloed zoo langzaam stolde dat de bloedlichaampjes konden bezinken, waarbij zich een laag witte bloedlichaampjes vormde op de roode, had de bovenste laag van het stolsel een sterkere stollingswerking op het hydrocele vocht dan een lager gelegen stukje stolsel. „These facts seemed to show", zegt Buchanan, „that it was the colourless corpuscles of the blood in which the coagulant power was mainly seated". Aan de discussies, die zeker zeer verhelderend gewerkt hebben, nam in het bijzonder de reeds genoemde Andrew Anderson deel, die ook eigen proeven beschreef en zich daarbij een minstens even scherp waarnemer als Buchanan toonde. Glasgow kan met recht de bakermat van de moderne bloedstollingsleer genoemd worden.

Het bloed stolt dus spontaan omdat beide factoren, die voor de stolling noodig zijn, er in voorkomen.

De gelijksoortige uitkomsten die Alexander Schmidt verkreeg, werden, gelukkig voor den vooruitgang van de physiologie, niet vastgelegd in de zittingsverslagen van het een of andere obscure wetenschappelijke genootschap van het kleine universiteitsstadje Dorpat, die waarschijnlijk een nog kleineren verspreidingskring gehad zouden hebben dan dien van de Glasgow'sche „Proceedings". Zijn artikelen verschenen in het leidende physiologische tijdschrift, Pflüger's „Archiv für die gesamte Physiologie" en trokken daardoor de volle aandacht. Een vijftiental jaren voor Pekelharing's eerste groote verhandeling over het bloedstollingsvraagstuk verscheen, publiceerde Schmidt een samenvatting zijner onderzoekingen in zijn „Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten", een boekje van 62 bladzijden. Dit geeft zijn inzicht weer zoals het was in 1876. In het voorwoord wijst hij op de voortdurende verdieping hiervan sedert zijn eerste verhandeling uit het jaar 1861. De hierdoor veroorzaakte verandering van visie op de bloedstolling moet, zoo betoogt hij, niet aangezien worden voor een voortdurend wisselen van standpunt, zooals men gemeend heeft hem te moeten verwijten. Ons wijst dit er op, dat ook een geniaal man zooals Alexander Schmidt ongetwijfeld geweest is, moeilijk zijn weg kon vinden in het labyrinth van waarnemingen, waarin toentertijd de meeste onderzoekers, die zich

met de bloedstolling bezig hielden, verward raakten. Nog duidelijker komt dit uit in zijn tweede samenvatting, een veel uitvoeriger boek van 270 bladzijden, dat onder den veel vageren titel „Zur Blutlehre" in 1892, dus een jaar na Pekelharing's eersteling op dit gebied, uitkwam. Had Schmidt in 1876 de bloedstolling nog als een betrekkelijk eenvoudig proces beschouwd, hij lijkt nu overweldigd door den ingewikkelden aard van het verschijnsel. Er komt nu iets onzekers in zijn beschouwingen, waartegenover de heldere exactheid, die Pekelharing's betoog tot het laatste zal behouden, weldadig aandoet.

Schmidt kwam dan, evenals Buchanan, aanvankelijk tot de slotsom dat de afscheiding van fibrine tot stand komt door de reactie van twee factoren. Hiervan komt de eene, die hij in navolging van Virchow de „fibrinogene Substanz" noemt, en die als identiek met het opgeloste fibrine van de Schotsche onderzoekers beschouwd moet worden, niet slechts in het bloed, doch ook in de niet uit zich zelf stollende sereuze vloeistoffen als het hydrocele vocht voor, terwijl de andere, waaraan hij den naam „fibrinoplastische Substanz" geeft, in laatstgenoemde vloeistoffen ontbreekt, doch in het bloed voorkomt. Beide stoffen zijn eiwitten, die zich vereenigen tot het onoplosbare fibrine. Hij bereidt de fibrinogene stof uit sereuze lichaamsvochten door verdunnen en aanzuren, door dialyse of uitzouten, de fibrinoplastische stof door koolzuurgas door verdund bloedserum te leiden. Het eiwit, dat onder den invloed van het koolzuur neerslaat noemen wij serumglobuline; men noemde het destijds paraglobuline. Schmidt beschouwde daarom de fibrinoplastische stof als identiek met dit eiwit. Dit is langen tijd de algemeene opvatting gebleven, hoewel reeds in 1867 Brücke veronderstelde, dat de fibrinoplastische stof slechts door het neerslag van paraglobuline uit de oplossing meegesleurd zou worden.

Spoedig daarop scheidde Schmidt uit bloedserum nog een andere stof af, die van fundamenteele beteekenis voor de stolling der lichaamsvochten zou zijn. Hij praecipiteerde de gezamenlijke eiwitten van het bloedserum door er alcohol aan toe te voegen. Nadat het praecipitaat eenige weken onder alcohol bewaard was, werd dit geëxtraheerd met water. De aldus verkregen waterige oplossing bevatte het agens, dat Schmidt fibrineferment of thrombine noemde. Onder den invloed hiervan zou zich de vereeniging van de fibrinogene- en de fibrinoplastische stof tot fibrine vol-

trekken. Wie de verhandelingen van Pekelharing gelezen heeft, vraagt zich af, waarom Schmidt ook de fibrinoplastische stof nog handhaafde, toen hij het fibrineferment ontdekt had. Dit is immers, zooals Pekelharing ontelbare malen waarnam, zonder meer in staat oplossingen van zuivere fibrinogene stof tot stolling te brengen. Schmidt's beweegreden hiervoor is geweest, dat hij niet zelden lichaamsvochten aantrof, die onder invloed van zijn fermentoplossing alleen niet stolden, doch eerst nadat ook nog een praeparaat, waarin de fibrinoplastische stof verondersteld werd aanwezig te zijn, was toegevoegd.

Naar het mij voorkomt is de voornaamste bijdrage, die de groote Zweedsche physiologisch-chemicus Hammarsten tot de leer der bloedstolling geleverd heeft, dat hij de fibrinoplastische stof er uit verbannen heeft. Het leven van Olof Hammarsten is voor een groot deel verloopen evenwijdig aan dat van Pekelharing. Geboren eenige jaren voor Pekelharing, in 1841, overleed hij op zeer hoogen leeftijd in 1932. Zooals Pekelharing de centrale figuur was op het gebied der physiologische chemie in Nederland, was Hammarsten dit in Zweden. Als Hoogleeraar te Uppsala werkte hij aanvankelijk, ook nog toen hij in de jaren om 1880 zijn onderzoekingen over de eiwitten en de stolling van het bloed verrichtte, in een zoo mogelijk nog soberder ingericht laboratorium dan waarin Pekelharing zijn geheele leven zou blijven arbeiden. Hun wegen kruisten zich telkens op wetenschappelijk gebied, niet slechts betreffende de bloedstolling, doch ook ten aanzien van het vraagstuk der identiteit van het pepsine en het lebferment.

Hammarsten nam waar, dat inderdaad, zooals Schmidt gezien had, een volgens het voorschrift van den laatste bereide fermentoplossing sereuze vloeistoffen slechts tot stolling brengt als er ook paraglobuline aan wordt toegevoegd. Het paraglobuline moest echter uit bloedserum bereid zijn en niet uit één der transsudaten zelf, die naar Hammarsten vaststelde ook paraglobuline bevatten. Voor ons ligt de verklaring voor de hand. Maar het is voor dien tijd ongetwijfeld een groote verdienste geweest van Hammarsten, dat hij besloot, dat de werking van het uit bloedserum bereide paraglobuline zou berusten op het feit, dat het met fibrineferment verontreinigd was. Een dergelijke conclusie lijkt ons nu zoo vanzelf sprekend, doch in dien tijd verklaarde men een stof zonder veel commentaar voor chemisch zuiver. Als Ham-

marsten bijvoorbeeld fibrinogeen eenige keeren afwisselend heeft gepraecipiteerd en weer opgelost, neemt hij eenvoudig aan dat het zuiver is. Dezelfde critiekloosheid dienaangaande zullen wij bij Pekelharing aantreffen. En toch waren beiden uiterst critische geesten. Wanneer men hun houding vergelijkt met die der huidige biochemici, waaronder er tallooze zijn die van nature met veel minder critischen zin begiftigd zijn, maar die toch slechts met den grootsten schroom tot betrekkelijke zuiverheid van een geïsoleerde stof durven besluiten, en zeker alleen in het geval deze in gekristalliseerden toestand verkregen is, dan beseft men welk een groote beteekenis de fouten van de groote mannen uit het verleden hebben voor de opvoeding van den gemiddelden natuuronderzoeker van thans!

Maar het goed gezuiverde paraglobuline zou dan toch volgens Hammarsten nog verontreinigd zijn met fibrineferment. En inderdaad, toen hij sterkere fermentpraeparaten in handen kreeg, welke hij volgens een nieuwe methode bereidde en naar zijn meening geheel vrij waren van paraglobuline — hij ging uit van bloedserum, waaruit hij het paraglobuline verwijderd had door verzadiging met magnesiumsulfaat — kon hij uitsluitend hiermede hydrocele vocht tot stolling brengen. Volgens het daarmede omstreeks 1880 verkregen inzicht waren er dus slechts twee agentia bij de bloedstolling betrokken, de fibrinogene stof en het fibrineferment.

Onderwijl was echter reeds weer een nieuwe factor van belang voor de bloedstolling in discussie gekomen, het calcium-ion, of zooals men toen zeide, de kalk. Duidelijk werd de beteekenis hiervan echter pas in 1890 in het licht gesteld door de Fransche onderzoekers Arthus en Pagès. Zij toonden aan, dat bloed onstolbaar is, wanneer het wordt opgevangen in een vat, dat voldoende van een oxalaat, een fluoride of een zeep bevat om het in het bloed voorhandene calcium neer te slaan. Zonder calcium kon er dus blijkbaar geen fibrine gevormd worden. Arthus en Pagès zagen op grond hiervan een zekere analogie tusschen de stolling van bloed en de stolling of, zoooals men gewoonlijk zegt, stremming van melk onder invloed van het zich in de maag van jonge dieren bevindende lebferment. „La coagulation du sang est une caséification. La fibrine est un caséum," schreven zij. Immers ook melk stremt niet, wanneer men de calciumzouten er uit verwijderd heeft. Het in quantitatieven zin belangrijkste eiwit, dat zich

in opgelosten toestand in de melk bevindt, de caseïne, wordt nl. onder den invloed van het lebferment zoodanig veranderd, dat het met calciumzouten een neerslag geeft, de kaasstof. Hierdoor wordt de melk geheel vast; zij stremt of stolt.

Hier nu zetten de onderzoekingen van Pekelharing in, die zouden leiden tot de klassieke bloedstollingstheorie, welke van 1891 tot 1903 het terrein onbedreigd beheerschte en die hij ook na het laatstgenoemde jaar met groote scherpzinnigheid zou blijven verdedigen. Inderdaad is gebleken, dat de bloedstolling een veel ingewikkelder proces is dan Pekelharing dacht; het is later onomstootelijk komen vast te staan, dat er meer factoren bij betrokken zijn dan hij aannam. Zijn theorie was echter een onvermijdelijke phase in de ontwikkeling der bloedstollingsleer, zij was een vast fundament waarop verder kon worden gebouwd. En bij de verdere ontwikkeling heeft hij de zeer belangrijke functie vervuld van den man, die maant tot voorzichtigheid, die waarschuwt tegen overijld invoeren van nieuwe factoren.

In zijn belangrijke eerste verhandeling over het stollingsvraagstuk, die in 1891 onder den titel „Over den aard van het fibrineferment" verscheen in het 1e deel van de 4e reeks der „Onderzoekingen, gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtsche Hoogeschool" schetst Pekelharing de uitkomsten van het werk van Arthus en Pagès om dan voort te gaan:

„Volgens deze opvatting zou bloed dat in kaliumoxalaat opgevangen is vloeibaar blijven, niet omdat het geen fibrineferment bevat, maar omdat het daarin aanwezige ferment, bij gebrek aan kalkzouten, de fibrinogene stof niet kan aantasten.

Men kan er zich echter van overtuigen, dat in het oxalaatplasma geen ferment voorkomt. Wordt het vermengd met 10 maal verdund magnesiumsulfaatplasma dat door toevoeging van ferment volkomen, maar spontaan niet stolt, dan blijft ieder spoor van stolling uit."

Het bij deze proef gebruikte ferment was bereid uit serum. Duidelijk blijkt hier dus het verschil tusschen serum en plasma: serum bevat ferment, plasma niet.

Ter toelichting van de eenvoudige proef diene verder nog, dat men voor de ontdekking van Arthus en Pagès reeds eenige methoden kende om de stolling van het bloed te voorkomen, nl. door het bloed te mengen met een betrekkelijk geconcentreerde oplossing van een neutraal zout als natriumchloride of magnesium-

sulfaat, of met een extract van de koppen van bloedzuigers [1]), of door bij het dier voor het aftappen van het bloed pepton in te spuiten. Waarop de anti-stollingswerking dezer agentia berust is heden evenmin als ten tijde van Pekelharing met zekerheid bekend. Een zoutplasma als het in bovenstaande proef gebezigde wordt bereid door drie deelen bloed op te vangen in 1 deel van een 20 %-ige zoutoplossing, natuurlijk gevolgd door centrifugeeren om de bloedlichaampjes te verwijderen.

Om de conclusie van Pekelharing nog eens te herhalen had hij met deze proef dus bewezen, dat in het plasma, dus in de bloedvloeistof waarin nog geen stolling heeft plaats gehad, in tegenstelling tot het serum, de vloeistof die verkregen wordt na stolling, geen fibrineferment voorhanden is.

Gewapend met deze kennis gaat hij nu het stollingsverschijnsel verder analyseeren. Hij vangt bloed op in een 1 %-ige kaliumoxalaat oplossing, centrifugeert en overtuigt zich met een klein deel van het centrifugaat dat het plasma door weer overmaat calciumchloride toe te voegen gaat stollen. Hij voegt dan aan het resteerende grootste deel van het heldere oxalaatplasma twee volumina van een verzadigde keukenzout oplossing toe. Hierdoor scheidt zich, zooals uit de onderzoekingen van Hammarsten reeds bekend was, het fibrinogeen af. Het laat zich gemakkelijk oplossen in water. Weliswaar is fibrinogeen onoplosbaar in zuiver water, doch aan het neerslag hangt nog voldoende van de sterke keukenzout oplossing om met het water een zoutconcentratie te geven, geschikt om het fibrinogeen in oplossing te brengen. Het fibrinogeen heeft deze eigenschap met vele andere eiwitten gemeen, dat het in verdunde zout oplossingen oplost en bij hoogere zoutconcentratie neerslaat. De op deze wijze verkregen fibrinogeen oplossing, die nog eenigszins geel gekleurd was, stolde, wanneer zij na toevoeging van een weinig calciumsulfaat of calciumchloride eenigen tijd bij 30 à 35° C bleef staan. Zij onderscheidde zich dus nog niet wezenlijk van het plasma, waaruit zij bereid was. Door echter het praecipiteeren met verzadigde keukenzout oplossing en weer oplossen door toevoegen van water nog twee keer te herhalen verkrijgt Pekelharing tenslotte een

[1]) Hieraan wijdde Pekelharing's leerling J. M. Croockewit een uitvoerig anatomisch-histologisch onderzoek, in 1894 neergelegd in diens dissertatie „Over de kaken en speekselklieren van Hirudo medicinalis".

kleurlooze oplossing, die na toevoeging van een calciumzout niet meer tot stolling te brengen is.

Een stof, noodzakelijk voor de stolling, moet dus op deze wijze van het fibrinogeen gescheiden en in het filtraat van het fibrinogeen voorhanden zijn. Dit blijkt inderdaad het geval te zijn, want voegt hij aan elkaar toe het zuivere fibrinogeen, calcium en het filtraat, dan treedt stolling op. Verder blijkt, dat deze stof op haar beurt kan worden neergeslagen door het filtraat te verzadigen met magnesiumsulfaat. Want, lost Pekelharing dit neerslag — dat hij globuline noemt, daar hij weet, dat men de zoo genoemde eiwitten op deze wijze kan neerslaan — op in water en gaat hij deze oplossing dialyseeren, dan verkrijgt hij een troebele vloeistof, die, tezamen met calciumchloride aan de gezuiverde fibrinogeen oplossing toegevoegd, deze doet stollen. Laat hij het calciumzout achterwege, dan neemt hij geen spoor van stolling waar.

Alles tezamen genomen komt Pekelharing dus tot het besluit, dat er twee stoffen noodig zijn voor de bloedstolling: fibrinogeen en ferment, maar het ferment is in oxalaatplasma niet aanwezig. Wel kan men uit oxalaatplasma een stof bereiden — laten wij haar even de stof X noemen —, die van beteekenis is voor den overgang van fibrinogeen in fibrine. Doch deze stof X alleen samengebracht met zuiver fibrinogeen kan, in tegenstelling tot het fibrineferment, deze omzetting niet bewerkstelligen. Hiervoor is noodig, dat nog een weinig calciumzout toegevoegd wordt.

„Men kan nu", zegt Pekelharing, „uit de van het plasma afkomstige globuline (= de bovengenoemde stof X), die zelve niet de minste stolling in een fibrinogeen oplossing te weeg brengt, een krachtig werkend fibrineferment bereiden. Daartoe wordt de globuline, op de boven aangegeven wijze door herhaalde praecipitatie met $MgSO_4$ van serum-albumine bevrijd, door dialyse arm aan zout gemaakt, en dan eenigen tijd (één à drie uren) bij een temperatuur van 25° à 35° C met een overmaat van $CaCl_2$ gedigereerd. Meestal blijkt het dan dat door de behandeling van het plasma met NaCl het fibrinogeen niet volkomen verwijderd is: er vormt zich een week coagulum, dat gemakkelijk uit de vloeistof weggenomen kan worden. Dan wordt de vloeistof door dialyse van het overtollige $CaCl_2$ bevrijd. De globuline lost door de toevoeging van $CaCl_2$ wel voor een deel, maar niet geheel op. De vloeistof is dus troebel wanneer zij in den dialysator komt, en wordt nu steeds sterker troebel naarmate zij armer wordt aan

zout. Daarbij wordt, evenals uit het zoutplasma het zymogeen [1]), zoo ook hier het ferment grootendeels neergeslagen. Wordt na krachtige dialyse de inhoud van den dialysator gefiltreerd, dan vertoont het heldere filtraat slechts een zeer zwakke fermentwerking, terwijl het praecipitaat, met een oplossing van fibrinogeen vermengd, daarin weldra volkomen stolling teweeg brengt".

„Het mag daarom", luidt de slotsom, „naar het mij voorkomt, als bewezen beschouwd worden, dat met behulp van een kalkzout fibrineferment kan gemaakt worden uit een in zoutplasma voorkomende stof, die op de wijze van globuline gepraecipiteerd wordt."

Het fibrineferment is naar Pekelharing's opvatting een kalkverbinding. „Zij blijft krachtig werkzaam ook wanneer door langdurige dialyse tegenover gedestilleerd water het in overmaat toegevoegde $CaCl_2$ verwijderd is, zoodat de vloeistof, door een wenig NaCl helder gemaakt, helder blijft na vermenging met ammoniumoxalaat." „Oxalaten kunnen de wording van het fibrineferment verhinderen, maar zij zijn niet in staat het, als het eenmaal gevormd is, te vernielen of werkeloos te maken." „Zoodra de organische stof van het ferment door verbranding vernield is, kan in de asch het gehalte aan kalk gemakkelijk aangetoond worden." „Bij zijn werking op fibrinogeen draagt het ferment daarop kalk over."

De laatste zin geeft Pekelharing's voorstelling van het mechanisme der werking van dit ferment weer. Een dergelijke overdrachtsfunctie vinden wij sedert wij de overdracht van waterstof en van phosphorzuur van de eene verbinding op de andere door tusschenkomst van fermenten en cofermenten hebben leeren kennen, heel aanvaardbaar, doch was in 1891 strijdig met alle opvattingen omtrent de werking der fermenten. Na gewezen te hebben op de specifieke instelling van het fibrinogeen op het fibrineferment in dien zin, „dat fibrinogeen, om fibrine te vormen, kalk moet opnemen, en dat het die kalk niet maar aan iedere kalkverbinding, waarmee het in aanraking komt, kan ontleenen, maar die van een eigenaardige, organische kalkhoudende stof moet ontvangen," laat hij dan ook volgen: „In hoever het juist is deze stof, die niet, zooals verschillende andere fermenten, aanleiding geeft tot het splitsen van samengestelde stoffen onder opneming van

---

1) Zymogeen noemt men in het algemeen de moedersubstantie van een ferment of enzyme.

water, maar op een eiwitachtige stof misschien met, misschien ook zonder splitsing kalk overdraagt, in de groep der enzymen te blijven rangschikken, wil ik geheel in het midden laten. Om over zulk een vraagpunt een oordeel te vellen is veel meer kennis omtrent de werking van enzymen in het algemeen, en omtrent het fibrineferment zelf, noodig dan thans voorhanden is."

De toekomst zou leeren, dat er zeker vele enzymen zijn, wier werking op een overeenkomstig principe berust, doch de discussie over het werkingsmechanisme van het fibrineferment is nog steeds niet gesloten. Weliswaar liet Pekelharing zelf zich in latere jaren door Hammarsten op grond van het feit, dat deze in fibrine niet meer calcium vond dan in het fibrinogeen waaruit hij het door de inwerking van het ferment had laten ontstaan, overtuigen, dat zijn theorie fout was, maar dit is een vraagstuk, dat niet gemakkelijk beslist kan worden, en zeker niet met negentiende eeuwsche methodes. Tenzij beide stoffen zeer goed gezuiverd zijn, veel beter dan tot dusver gelukt is, zullen zoowel fibrinogeen als fibrine veel calcium bevatten, dat met de stolling in geenerlei verband staat. Wanneer ieder fibrinogeen molecule één calciumatoom moet opnemen om in een fibrinemolecule over te gaan, zal tengevolge van het enorme verschil tusschen het moleculairgewicht van het fibrine en het atoomgewicht van het calcium, de op deze specifieke wijze gebonden hoeveelheid calcium in het niet vallen bij het als verontreiniging voorhandene calcium. Pekelharing heeft met dit deel van zijn bloedstollingstheorie niet slechts een algemeene voorstelling gegeven van de werking van fermenten, die later in vele gevallen bevestigd zou worden, maar zij is naar mijn meening ook voor het bijzondere geval, waarvoor zij werd opgesteld, nog geenszins weerlegd.

Wat nu echter op een bepaald tijdstip ook Pekelharing's meening omtrent de functie van het calcium geweest moge zijn, hij is steeds de stelling blijven verdedigen, dat er slechts één stollings-proferment, het door calcium activeerbare, is. In het bijzonder had hij dit in latere jaren te doen tegenover Morawitz, die naast het door calcium activeerbare $\alpha$-proferment, een door zuur of alkali activeerbaar $\beta$-proferment, dat hij naderhand steeds metathrombine noemde, aannam. Reeds door Alexander Schmidt was waargenomen, dat serum bij bewaren het vermogen om fibrinogeen oplossingen te doen stollen verliest. Door het geïnactiveerde serum een kwartier tot een half uur met verdunde loog

of verdund zuur te laten staan wordt het weer geactiveerd. Deze overgang zou volgens Morawitz berusten op den overgang van het $\beta$-proferment in het fibrineferment. Pekelharing daarentegen meent, dat deze verschijnselen hierdoor verklaard moeten worden, dat bij het laten staan van het serum ontledingsproducten gevormd worden, die de stolling belemmeren en zelve weer door zuur of alkali onwerkzaam gemaakt worden. Hij kan voor deze opvatting inderdaad overtuigende proeven aanhalen. Een duidelijke remming der stolling van een fibrinogeen oplossing onder den invloed van versch serum wordt bijvoorbeeld teweeg gebracht door oud serum toe te voegen. Verder gelukte het hem dikwijls, zij het dan ook niet zonder uitzondering, de remmende werking van het oude serum op te heffen door dialyse. Hij wijst dus het voorkomen van het door zuur of alkali activeerbare metathrombine af.

Door de zoojuist genoemde proef, de remming van versch serum door oud serum, weerlegt hij tevens de meening van Landsberger, dat de inactiveering van het fibrineferment door het eenigen tijd te laten staan zou berusten op de binding van het fibrineferment aan serumeiwitten. Nog steeds is de discussie over deze vragen niet gesloten en met name is in de laatste jaren door Quick, resp. Wöhlisch wederom de stelling verdedigd, dat het ferment onwerkzaam gemaakt zou worden door adsorptie aan het serum-albumine. Voor Pekelharing's opvatting pleit echter nog steeds even veel of meer dan voor eenig ander.

Vatten wij echter den draad van den chronologischen gang van Pekelharing's onderzoekingen over het fibrineferment weer op. Nu hij er van overtuigd was dat dit ontstond uit zymogeen en calcium wilde hij, hoe kon het anders, den chemischen aard van het eerste nader leeren kennen. Hij was zich bewust, dat de stof, die hij door praecipitatie met magnesiumsulfaat had afgescheiden, nog lang niet het zuivere zymogeen was. „Zij (die stof) was," schreef hij, „verscholen in een grooten neerslag van paraglobuline, en het was dus noodig eerst een middel te vinden om haar daarvan te scheiden.

Na eenig zoeken bleek de gewenschte scheiding door azijnzuur bewerkstelligd te kunnen worden. Wanneer oxalaatplasma, waaruit op de vroeger beschreven wijze het fibrinogeen door NaCl verwijderd was, door dialyse arm aan zout gemaakt werd, maar de dialyse niet zoolang voortgezet werd dat er reeds een neerslag

van globuline ontstond, dan veroorzaakte voorzichtig toevoegen van azijnzuur, tot zwak, maar duidelijk, zure reactie, in de heldere vloeistof een praecipitaat, dat in overmaat van azijnzuur oplosbaar was. Dit praecipitaat, met behulp van den centrifugaaltoestel van de vloeistof gescheiden en met water gewasschen, bleek een stof te zijn die, evenals paraglobuline, gemakkelijk in een neutrale, verdunde keukenzout oplossing, en in zeer verdunde alkali oplost, maar zich van paraglobuline onderscheidt door haar onoplosbaarheid in verdund azijnzuur, en die, in neutrale oplossing, met behulp van kalkzout, zuiver fibrinogeen tot stolling brengt. Zij lost tot een waterheldere vloeistof op in 0,1 % HCl. Wordt gedigereerd, dan wordt zij weldra opaliseerend, en na eenige uren zet zich uit de vloeistof een praecipitaat af. De vloeistof geeft dan sterke biureetreactie; de neerslag is onoplosbaar in zoutzuur en in azijnzuur, gemakkelijk oplosbaar in alkali, en levert na met salpeter en natriumcarbonaat gegloeid te zijn, een asch die gemakkelijk in water oplost en met molybdeenzure ammonia en met magnesia-mixtuur een duidelijke phosphorzuurreactie geeft. De door azijnzuur uit het van fibrinogeen bevrijde plasma neergeslagen stof is hierdoor als een nucleoalbumine gekenmerkt."

Dit nucleoalbumine, of zooals hij het later juister zou noemen nucleoproteïde, is nu naar Pekelharing's meening het zymogeen prothrombine, dat door verbinding met calcium in fibrineferment of thrombine wordt omgezet. Weliswaar overweegt hij de mogelijkheid, dat het zymogeen slechts een bijmengsel is dat door het nucleoproteïde neerslag uit de oplossing wordt meegesleurd, doch toont zich — kenmerkend voor de algemeene begrippen van dien tijd — spoedig overtuigd van de ongegrondheid van zijn beduchtheid dienaangaande. De voornaamste grond voor zijn overtuiging dat het zymogeen het nucleoproteïde zelf is, ligt in de verscheidene malen herhaalde proef, die hij met de volgende woorden beschrijft: „Met twee volumina water verdund oxalaatplasma werd in twee gelijke helften verdeeld. De eene helft werd met azijnzuur nauwkeurig geneutraliseerd, de andere helft, bij vermijding van te groote overmaat, zuur gemaakt. Daarna werden beide vloeistoffen gecentrifugeerd. Het bezinksel was telkens in de geneutraliseerde vloeistof veel — twee à driemaal — grooter dan in de zuur gemaakte. Wanneer het zymogeen slechts mechanisch werd meegesleept, moest dus de geneutraliseerde vloeistof beter daarvan bevrijd zijn dan de zuur gemaakte. Was echter het zymo-

geen de nucleoalbumine zelve, dan moest het in de geneutraliseerde vloeistof, waaruit hoofdzakelijk fibrinogeen en paraglobuline neergeslagen was, in grootere hoeveelheid zijn aan te toonen dan in de zure. Het laatste bleek telkens het geval te zijn. Beide heldere, van het bezinksel afgeschonken vloeistoffen werden met kalkwater alkalisch gemaakt, waarbij gezorgd werd dat beiden even sterk verdund werden, achtereenvolgens met $CO_2$ en dampkringslucht behandeld, en daarna op lichaamstemperatuur gebracht. Zonder uitzondering stolde nu het geneutraliseerde plasma tot een volkomen gelei, terwijl in het zuur gemaakte òf in het geheel geen òf slechts een zeer onbeduidend coagulum ontstond. Werd dan bij het zuur gemaakte, nu weder kalk bevattende, plasma een weinig van de daaruit neergeslagen nucleoalbumine gevoegd, dan stolde het binnen een kort tijdsverloop volkomen. Blijkbaar is het dus de nucleoalbumine zelve die, door neutralisatie slechts voor een klein deel, maar door zuur maken volkomen of nagenoeg volkomen uit het verdunde plasma neergeslagen, met kalk fibrineferment vormt, en niet een andere, mechanisch meegesleepte stof."

Op grond hiervan zou Pekelharing — wij weten nu, dat hij hierin dwaalde [1]) — de moedersubstantie van het fibrineferment steeds als een nucleoproteïde blijven beschouwen. Ja, men krijgt den indruk dat hij niet afkeerig was van de gedachte, dat het niet een bepaald nucleoproteïde was, doch dat ieder nucleoproteïde na inwerking van calcium de fermentwerking kon uitoefenen. Hij werd in deze meening gesterkt door de uitkomsten van de onderzoekingen van zijn leerling W. Huiskamp, neergelegd in diens dissertatie uit het jaar 1900, die uit thymus twee nucleoproteïden bereidde, die beide, na met calciumchloride samen te zijn gebracht, stollingswerking hadden. Wie hem vanuit het tegenwoordige gezichtspunt van lichtvaardigheid zou willen beschuldigen, bedenke dat omstreeks 1890 bijvoorbeeld tegen de zoojuist geciteerde proef weinig in te brengen was. Het zou nog twintig jaar duren voor Sørensen het pH-begrip invoerde en nog veel langer voordat men den invloed van den zuurgraad op de adsorptie van physiologisch actieve stoffen aan eiwitten en andere colloïden leerde kennen!

---

1) De zuivering van het prothrombine (moederstof van het thrombine of fibrineferment) is veel verder doorgevoerd. Hierbij is gebleken, dat het geen stof van het karakter van een nucleoproteïde kan zijn.

De tijd was nog niet rijp voor de afzondering van fermenten in zuiveren vorm; men beschikte evenmin over de hiervoor noodige theoretische uitrusting — men denke slechts even weer aan de pH — als over de vereischte materieele hulpmiddelen. Ieder geslacht moet echter weer zijn pogingen tot het oplossen van een vraagstuk wagen; uit zijn falen komt het slagen van een volgende generatie voort. Nu is bovendien gebleken, dat de zuivering van prothrombine en thrombine in verhouding tot de zuivering van andere profermenten en fermenten een zeer moeilijke opgave is. Terwijl sedert 1926 een vrij groot aantal dezer stoffen — denken wij slechts aan de urease, het gele ademhalingsferment, de eiwitsplitsende fermenten en hun moedersubstanties van het maagdarmkanaal — in kristallijnen vorm zijn afgezonderd, is dit met het stollingsferment en zijn zymogeen ondanks vele pogingen nog niet gelukt.

Reeds heb ik er op gewezen, dat Alexander Schmidt met het voortschrijden zijner onderzoekingen steeds meer onder den indruk kwam van de ingewikkeldheid van het stollingsproces. Om de waargenomen verschijnselen te verklaren was hij gedwongen het samenspel van steeds meer factoren, stollingsbevorderende zoowel als stollingsremmende, aan te nemen. Zijn laatste, uit 1892 stammende schema van het stollingsproces was reeds zeer ingewikkeld, alhoewel eenvoudiger dan de schema's die men heden ten dage verdedigt. En wij zijn er van overtuigd, dat toekomstige schema's eerder nog uitbreidingen dan vereenvoudigingen van de tegenwoordige zullen zijn. Het is daarom wel verwonderlijk, dat Pekelharing er nooit behoefte aan gehad heeft, zijn eenvoudige theorie, volgens welke het in het plasma aanwezige prothrombine door de inwerking van een calciumzout in thrombine wordt omgezet, hetgeen vervolgens de omzetting van fibrinogeen in fibrine teweeg brengt, uit te bouwen. Van vele zijden kwamen toch waarnemingen, waaruit zou blijken, dat er behalve calcium nòg iets noodig was om het prothrombine in thrombine om te zetten. Maar als men de desbetreffende mededeelingen op den keper beschouwt, zijn er zoovele tegenspraken — men denke slechts aan een overeenkomstigen activator, die volgens Morawitz in water oplosbaar en thermolabiel en volgens Bordet en Delange in alcohol oplosbaar, doch in water onoplosbaar, en thermostabiel zou zijn — en slecht gefundeerde uitspraken, dat deze vondsten door een man als Pekelharing, die geen vaagheid en dubbelzinnig-

heid kon verdragen, met groote scepsis werden ontvangen. Door andere soorten bloed in het onderzoek te betrekken dan zoogdierbloed, waarmede Pekelharing steeds gewerkt had, en door den grooten vooruitgang in de techniek van het centrifugeeren, waardoor het mogelijk werd ook de lichtste gevormde bestanddeelen van het bloed uit het plasma te verwijderen, werd echter allengs de zekerheid verkregen, dat er inderdaad nog meer factoren zijn, die van essentieele beteekenis zijn voor de bloedstolling. Ook kreeg men door deze onderzoekingen min of meer bevredigende antwoorden op de vraag, waarom het bloed pas stolt, wanneer het uit het bloedvaatstelsel is getreden. Dit is voor iemand, die zich op het standpunt plaatst, dat alle voor de stolling noodzakelijke factoren reeds in het plasma aanwezig zijn, onbegrijpelijk. Het wordt echter geheel anders, wanneer men de bloedlichaampjes of het weefselvocht, waarmede het bloed bij het vloeien uit de wond in aanraking komt, in de beschouwingen gaat betrekken.

De eerste, die dienaangaande zeer overtuigende waarnemingen bekend maakte, was P. Morawitz te Tübingen. Deze werkte met ganzenbloed, dat evenals het bloed van andere vogels niet stolt, wanneer men er bij het aftappen uit een bloedvat zorg voor draagt, dat het niet in aanraking komt met de wond, zoodat het niet kan worden verontreinigd met weefselvocht. Hij stelde vast, dat weefselvocht, i.c. een extract van ganzenlever, een oplossing van goed gezuiverd fibrinogeen niet doet stollen, terwijl het in enkele oogenblikken ganzenbloed of uit dit bloed verkregen plasma in een vaste massa doet overgaan. Hij trok hieruit de conclusie, dat in het weefselvocht een factor aanwezig is, welken hij thrombokinase noemde, die naast calcium noodig is, om het in het bloed aanwezige zymogeen, dat van hem den naam thrombogeen ontving, te doen overgaan in het fibrineferment of thrombine. Ziehier dus een fraaie verklaring voor het feit, dat het bloed in de vaten niet stolt. Het waterige weefselextract bleek zijn werkzaamheid te verliezen door verhitting, zoodat Morawitz de thrombokinase karakteriseerde als een in water oplosbare thermolabiele stof. Deze onderzoekingen werden gepubliceerd in 1903.

Zij werden omstreeks 1912 gevolgd door een reeks bijdragen van even fundamenteele beteekenis voor de bloedstollingsleer. Hiermede heb ik het oog op de verhandelingen van den grooten Belgischen immunoloog Jules Bordet en zijn leerling Delange, die aan helderheid niets onderdoen voor die van Pekelharing

en zeker tot de klassieke verhandelingen over de bloedstolling gerekend moeten worden. De volgende proeven, die den grondslag legden voor de stollingstheorie van Bordet, zijn, hoe eenvoudig ook en in hoe weinige regels men haar ook kan samenvatten, beroemd geworden. Voegt men aan scherp gecentrifugeerd oxalaatplasma van konijnenbloed, dat hierdoor volkomen bevrijd is van bloedplaatjes, een calciumzout toe, dan stolt dit plasma niet. Doet men er ook nog een suspensie van gewasschen bloedplaatjes bij dan heeft dit aanvankelijk oogenschijnlijk geen invloed; men moet eenigen tijd wachten, maar dan treedt de stolling betrekkelijk snel in. Voegt men aan het van calcium voorziene oxalaatplasma evenwel behalve de bloedplaatjes ook nog een kleine hoeveelheid zwak werkend serum toe, dat op zichzelf — d.w.z. zonder de bloedplaatjes — eerst na vele uren stolling teweeggebracht zou hebben, dan is in een enkele minuut de stolling een voldongen feit. De conclusie, te trekken uit laatstgenoemde proef met het serum, ligt voor de hand: in het serum is een stof aanwezig, die tezamen met een stof uit de bloedplaatjes het thrombine levert. De stof uit het serum noemt Bordet het serozyme, de stof uit de bloedplaatjes het cytozyme. Wij mogen aannemen, dat het serozyme identiek is met het prothrombine van Pekelharing. Blijkbaar is dus bij de stolling van het bloed, waaruit het voor de beschreven proef gebruikte serum verkregen is, niet al het prothrombine in thrombine overgegaan, zoodat er nog een groote hoeveelheid van het zymogeen in het serum voorhanden is. Dit alles is zeer aanvaardbaar. Onverwacht is echter, dat het plasma een langen incubatietijd noodig heeft om te gaan stollen wanneer geen serum, maar alleen calcium en bloedplaatjes worden toegevoegd. In het plasma is dus blijkbaar het serozyme, dat door het calcium en het cytozyme zoo snel in thrombine wordt omgezet, nog niet voorhanden; het moet blijkbaar op zijn beurt ook nog gevormd worden uit een moedersubstantie. Aan deze moedersubstantie gaven Bordet en Delange den naam proserozyme. Hoe onafwijsbaar deze conclusie ook moge zijn, het is nog steeds een onopgelost vraagstuk, hoe het proserozyme bij de stolling van het bloed zelf zoo snel in serozyme wordt omgezet. Trouwens het bestaan van een proserozyme wordt nog steeds niet algemeen aanvaard.

Het cytozyme bleek — ziehier het bezwaar om aan te nemen dat Bordet en Delange in de bloedplaatjes denzelfden activator

op het spoor waren als Morawitz in de ganzenlever had gevonden — uit de bloedplaatjes door alcohol geëxtraheerd te kunnen worden. Bij de fractioneering van het alcoholische extract bleek het in hoofdzaak het lecithine te vergezellen. Bordet en Delange meenen dan ook dat het cytozyme behoort tot de groep der lecithinen, doch, voegen zij er voorzichtig aan toe, „il serait téméraire de l'admettre de façon absolue". Het vraagstuk van den chemischen aard van het cytozyme is nog steeds niet volledig opgelost.

Volgens deze proeven zou de inleiding tot het stollingsproces zijn, de beschadiging van de bloedplaatjes na het verlaten van de bloedvaten, waardoor het cytozyme zou uittreden en met de andere stollingsfactoren in aanraking zou komen.

De eerste keer, dat Pekelharing zich in het openbaar met deze andere activatoren der thrombinevorming dan het calcium bezig hield, was in 1908, in een artikel in het „Biochemische Zeitschrift", getiteld: „Ein Paar Bemerkungen über das Fibrinferment". In de laatste jaren voor den eersten wereldoorlog, waarin de belangrijkste mededeelingen van Bordet en zijn leerlingen verschenen, begon Pekelharing's levenswerk reeds ten einde te nijgen. Zijn drukke ambts- en maatschappelijke bezigheden zullen hem op omstreeks vijf-en-zestigjarigen leeftijd nog slechts weinig tijd voor wetenschappelijken arbeid gelaten hebben, maar toch heeft hij toen nog weer een belangrijke critische bijdrage geleverd, die hem nogmaals, zooals ook in de juist geciteerde verhandeling uit 1908, tot de slotsom voerde, dat zijn eenvoudige bloedstollingstheorie het wezen van het bloedstollingsproces volledig weergaf. De verschillende gepostuleerde activatoren der thrombinevorming zouden volgens zijn inzicht slechts in dien zin van beteekenis zijn, dat zij den storenden invloed van remmende stoffen onderdrukken. Dit wil niet zeggen, dat deze stoffen, zoowel de remmende als de antagonisten daarvan, niet van groot physiologisch belang zouden kunnen zijn. Maar het is duidelijk, dat het Pekelharing in eersten aanleg gaat om het chemische vraagstuk, welke de factoren zijn, die de omzetting van zuiver prothrombine in thrombine en van zuiver fibrinogeen in fibrine tot stand kunnen brengen. Hij blijft dan ook steeds aanbevelen de stolling te bestudeeren aan de hand van de zoo goed mogelijk gezuiverde componenten van het stollingssysteem. Men gebruike dus niet oxalaatplasma als reagens op de aanwezigheid van thrombine,

doch een oplossing van zuiver fibrinogeen, en men stelle zich evenmin met oxalaatplasma tevreden, wanneer men een prothrombine oplossing noodig heeft, doch bereide er een zoo goed mogelijk gezuiverd nucleoproteïde — volgens zijn overtuiging het prothrombine zelf — uit, en losse dit in een physiologische zoutoplossing op. Hij bevindt zich hiermede in een flagrant meeningsverschil met Bordet, die aan het gebruik van oxalaatplasma verre de voorkeur geeft boven een zuivere fibrinogeen oplossing. Het is duidelijk, de waarheid zal ook hier in het midden liggen, men zal het éene moeten doen zonder het andere te laten.

Daar het critische werk uit Pekelharing's laatste jaren niet van principieele beteekenis is geweest voor de verdere ontwikkeling der bloedstollingsleer, wil ik volstaan met enkele voorbeelden van zijn proeven.

Volgens Pekelharing's uitgebreide ervaring brengen de extracten van vele organen na behandeling met een calciumzout zonder uitzondering stolling van een goed gezuiverde fibrinogeen oplossing teweeg. Neemt men nu, zooals Morawitz deed, waar, dat de stolling van een dergelijke oplossing onder invloed van een weefsel extract achterwege blijft, dan denke men in de eerste plaats aan een storing door stollingsremmende stoffen, die, toevallig in de extracten aanwezig, van geen essentieel belang zijn voor het zuivere stollingsproces. Hij staaft deze meening door de vergelijking van de stollingsactiviteit een een waterig leverextract, het filtraat door papierbrij van dit extract en het uit het gefiltreerde extract bereide nucleoproteïde, waaruit bleek dat de stollende werking toenam met toenemende zuiverheid. Men kan hem dan ook slechs gelijk geven als hij in het jaar 1908 besluit: „Wenn also irgend ein Gewebsextrakt zwar Blutplasma, nicht aber eine gereinigte Fibrinogenlösung gerinnen macht, darf man daraus noch nicht die Existenz von Stoffen als Thrombokinase (und Thrombogen) folgern. Soweit man jetzt weiss, werden von allen Zellen des Tierkörpers an Wasser Nukleoproteide abgegeben, welche, mit Kalk zusammengebracht als Fibrinferment wirken können. Man hat keinen Grund, daran zu zweifeln wenn bei der Vermischung so komplizierter Flüssigkeiten wie Gewebsextrakte und Blutplasma bisweilen Wirkungen zur Beobachtung kommen welche den Befunden bei Vermischung von Gewebsextrakt mit gereinigter Fibrinogenlösung nicht völlig entsprechen".

Als tweede voorbeeld wil ik behandelen een proef, die Pekelharing uitvoerde naar aanleiding van een mededeeling van den Duitschen onderzoeker Emil Zak. Deze had de onderzoekingen van Bordet en Delange over den lecithine-achtigen activator in dien zin voortgezet, dat hij getracht had, oxalaatplasma het vermogen om na toevoegging van een calciumzout te stollen te ontnemen door het uit te schudden met petroleumaether. Hij slaagde hierin inderdaad, en ook nam hij waar, dat toevoeging van een kleine hoeveelheid van een lecithine emulsie voldoende was om in enkele minuten stolling teweeg te brengen. Pekelharing bevestigt deze waarnemingen, maar hij kan de stolling ook nog op andere wijze dan door de toevoeging van de lecithine emulsie tot stand brengen. Bij het uitschudden van het oxalaatplasma ontstaat nl. een zeer fijne emulsie van petroleumaether. Blijkbaar heeft deze verandering van de colloidale structuur van het plasma tot gevolg dat het stollingsverschijnsel zich niet kan vertoonen. Want verdrijft Pekelharing den petroleumaether door het doorblazen van lucht en herstelt hij vervolgens het normale koolzuurgehalte weer door koolzuurgas door te leiden, dan herstelt hij daarmede tevens het stollingsvermogen na toevoeging van uitsluitend calciumzout. Toevoeging van een lecithine suspensie heeft dan geen beteekenis meer. Vandaar de conclusie uit 1914: „Aus diesen Befunden geht, wie ich glaube, aufs neue hervor, wie gross die Gefahr ist für Fehlschlüsse, wenn man bei der Bearbeitung der Gerinnungsfrage als Reagenzien hauptsächlich Flüssigkeiten von so äusserst verwickelter Zusammensetzung verwendet wie Plasma, Serum, Preszsäfte, und Organextrakte, in welchen sich neben gerinnungserregenden auch Stoffe vorfinden, welche die Gerinnung verzögern oder sogar ganz verhindern können".

Zoo bleef Pekelharing's nuchtere kijk op verrassende vondsten een voortdurende aansporing tot zelf-critiek; zij zal menigeen er voor behoed hebben in het wir-war van bloedstollingsverschijnselen te verdwalen. En zijn eigen sobere theorie zou blijken de kern der bloedstollingsleer te zijn, die bij de verdere ontwikkeling ongerept bleef.

## HOOFDSTUK III.

## DE SPIJSVERTERING.

Op enkele jaren na ligt er juist een eeuw tusschen de verschijning van twee uiterst belangrijke verhandelingen over de vertering der eiwitten in de maag, die als het begin en het einde van een phase van het spijsverteringsonderzoek beschouwd kunnen worden. In 1838 zag het licht een boek, getiteld „Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege", door Dr J. N. Eberle, een te Würzburg in Beieren gevestigden arts. Uit het voorwoord blijkt, dat Eberle geen erkend wetenschapsman geweest is; hij was aan geen universiteit verbonden. Men krijgt uit het boek den indruk, dat hij zijn proeven in eigen huis met de allereenvoudigste hulpmiddelen deed. Des te scherper wordt hierdoor de tegenstelling, die toch reeds opvallend zou zijn door de honderd jaren, die hen van elkander scheiden, tusschen hem en J. H. Northrop, den Amerikaanschen onderzoeker, die in 1930 de bovenbedoelde honderdjarige periode afsloot. Northrop toch stonden in de laboratoria van het „Rockefeller Institution for Medical Research" te Princeton (N.J.) de meest volmaakte hulpmiddelen van den huidigen tijd voor biochemisch onderzoek ter beschikking. Draagt Eberle's boek het jaartal 1838, terwijl hij zijn voorwoord reeds in 1833 dagteekende, verliepen er dus vijf jaren voor hij zijn uiterst belangrijke vondst wereldkundig kon maken en drong tengevolge van deze gebrekkige wijze van publiceeren de kennis hiervan slechts langzaam in de wetenschappelijke wereld door, Northrop's epoque makende bijdrage vond onmiddellijk plaatsing in het over den geheelen aardbol verspreide, door het Rockefeller Instituut zelf uitgegeven periodiek, het „Journal of General Physiology". Tusschen deze twee mijlpalen, de in uiterst sobere omstandigheden gedane fundamenteele ontdekking in de eerste helft der 19e eeuw en de zegevierende voleinding van de

er voor eenige geslachten van physiologen en biochemici uit voortvloeiende taak, ligt Pekelharing's tijd, die ook op dit gebied van onderzoek talrijke kundige, ijverige, ongetwijfeld soms geniale mannen bezat, doch aan wie, door de in onze inleiding reeds aangestipte oorzaken, de grootste triomfen der wetenschap onthouden bleven.

De titel van het boek van Eberle spreekt over natuurlijke en kunstmatige vertering. Eberle was niet de eerste, die kunstmatige vertering tot stand bracht, wanneer men daaronder verstaat, dat hij spijzen deed verteren buiten de maag. Lang voor hem hadden reeds de groote 18e eeuwers, de Franschman Réaumur en de Italiaan Spallanzani, vloeistof uit de maag van honden weten te halen door de dieren sponsjes te laten inslikken, de met maagsap doortrokken sponsjes weer uit de maag te halen en deze uit te knijpen. En met behulp van de aldus verkregen vloeistof hadden zij in vitro vleesch tot oplossing kunnen brengen. Eberle echter ontdekte, dat het mogelijk is een vloeistof met overeenkomstige werking als het maagsap te bereiden uit het slijmvlies, dat den maagwand aan den binnenkant bekleedt. Na de ontdekkingen van Réaumur en Spallanzani was reeds de vraag gerezen, wat het oplossende agens in het maagsap was. Dit vraagstuk had echter bezwaarlijk opgelost kunnen worden zonder de ontdekking van Eberle. Maagsap toch zal steeds, ook nog na de veel grootere mogelijkheden, die de geniale onderzoekingen van den grooten Russischen physioloog Pawlow zouden bieden, een product blijven, dat slechts in kleine hoeveelheden ter beschikking komt. Maar magen van slachtdieren kunnen in normale tijden door de groote slagerijen in vrijwel onbeperkte hoeveelheden geleverd worden. Hierdoor is de productie op technische schaal mogelijk geworden van een praeparaat, dat het eiwit oplossende agens bevat, hetwelk enkele jaren na het verschijnen van Eberle's boek van Theodor Schwann den naam pepsine gekregen had. Uit betrekkelijk groote hoeveelheden van dit product zou Northrop in 1930 het pepsine in kristallijnen vorm isoleeren en er op overtuigende wijze den chemischen aard van vaststellen.

Eberle nu deed de waarneming, dat de maaginhoud van een hond korten tijd, bijv. een half uur na de voeding met een laag slijm overtrokken was, die hij eerst voor losgelaten slijmvlies aanzag. Het bleek echter een taai slijm te zijn. „Diesem Schleimgebilde", zegt hij, „widmete ich meine ganze Aufmerksamkeit."

Hij onderzocht het op alle mogelijke manieren en zag o.a. dat het zich in water liet oplossen tot een grijsachtige dradentrekkende zure vloeistof. Met deze vloeistof deed hij verteringsproeven in vitro, „und wurde", zooals hij schrijft, „mit einer unbeschreiblichen Freude überrascht, zu sehen, dass Faserstoff, der geronnene Eiweiszstoff, Käs u. dgl. in kurzer Zeit vollständig chymisizirt werden." Door dit succes met het maagslijm kwam hij aanvankelijk echter op een verkeerd spoor, hij ging allerlei soorten slijm onderzoeken, neusslijm enz. en vond — hoe dit kon is thans niet meer te begrijpen —, dat deze alle eiwitverterende werking hadden. Toch kwam hij ondanks deze misvatting van de beteekenis van slijm weer op den goeden weg terug, toen hij zelf „slijm" ging maken uit het maagslijmvlies van het kalf. Hiertoe isoleerde hij dit vlies van de andere lagen van den maagwand en waschte het zoo lang met water tot het niet meer zuur reageerde. Dan werd het aan de lucht gedroogd. Zoo dikwijls hij nu voor een proef slijm noodig had, sneed hij er een stuk af, verdeelde dit in kleine stukjes en bracht deze in water in een reageerbuis. Bij 28° — om de vloeistof op deze temperatuur te houden hield hij bij gebrek aan een thermostaat de buis zoo lang in de hand — zwol het gedroogde slijmvlies spoedig op tot zijn oorspronkelijke uiterlijk. Dan deed hij er voorzichtig wat zoutzuur bij en na 10 tot 12 uur was „die gesamte Hauptmasse in einen graulichen, mukusartigen Körper umgewandelt". Door verdunning met water kon hij nu hieruit weer een oplossing verkrijgen van hetzelfde uiterlijk en dezelfde eigenschappen als uit het slijm, dat hij in de hondenmaag gevonden had. Om het met moderne woorden te zeggen: hij had uit maagslijmvlies een vloeistof bereid, die het eiwitsplitsende ferment van het maagsap, het pepsine bevatte.

Tusschen Eberle en Northrop liggen honderd jaren van tallooze proefnemingen over de spijsvertering, waaronder vele pogingen tot bereiding van het zuivere pepsine. En tot deze behoort ook de poging van Pekelharing. Hij slaagde er niet in een gekristalliseerde stof in handen te krijgen, maar toch heeft hij het in de zuivering al heel ver gebracht; de werkzaamheid zijner praeparaten zal weinig of niet voor die van Northrop hebben ondergedaan, het bereiken van het einddoel was voor hem met de zeer beperkte hulpmiddelen van zijn tijd in het uiterst sober ingerichte laboratorium aan de Van der Wijckskade en zonder een staf van ervaren medewerkers, niet weggelegd.

Vele jaren voor Pekelharing deze poging ondernam was echter reeds zijn eerste verhandeling over de vertering der eiwitten verschenen. In dezen tijd, omstreeks 1880, bevond men zich te dien aanzien in groote verlegenheid. Een onoverkomelijke moeilijkheid was, dat men nog volkomen onkundig was omtrent den bouw dezer ingewikkelde verbindingen. Wel hadden Schützenberger en anderen uit de afbraakproducten enkele moeilijk oplosbare aminozuren zooals leucine en tyrosine geïsoleerd, doch het zou nog tot 1906 duren voor Emil Fischer in een beroemde rede voor de „Deutsche Chemische Gesellschaft" zijn grootsche conceptie van de structuur der eiwitten gaf, volgens welke deze bestaan uit zeer lange ketens van door peptide-bindingen met elkaar verbonden aminozuurresten. Wel had men omstreeks 1880 reeds het inzicht verworven, dat de spijsvertering niet slechts bestaat uit het in oplossing brengen van het voedsel, doch dat er een chemische ontleding bij plaats heeft. Dit had echter weer nieuwe begripsmoeilijkheden met zich medegebracht.

Men wist dat het dierlijke lichaam voor een zeer groot deel uit eiwit bestaat. Daarom had men zich tot dusver voorgesteld, dat dit eiwit rechtstreeks uit het voedsel afkomstig was; het zou in het spijsverteringskanaal slechts in oplossing gebracht worden om den darmwand te kunnen passeeren. Weliswaar onderscheidde men in Pekelharing's jonge jaren een aantal verschillende verschijningsvormen van het eiwit en was men wel geneigd hieraan verschillende verbindingen ten grondslag te leggen, doch de begripsvorming was nog zoo onvolmaakt en de verlegenheid waarin men zich bevond, zoo groot, dat men die verschillen bij gelegenheid ook weer buiten beschouwing liet. Wij lezen bijv. in de in 1881 verschenen „Levensschets van G. J. Mulder, door hem zelven geschreven en door drie zijner vrienden uitgegeven": „De eiwitstoffen hebben mij een aanzienlijk deel van mijn leven bezig-gehouden. Met allerlei bezwaren had ik bij die ligchamen te kampen, bezwaren, die men bij andere niet aantreft; en wat men er ook van gezegd heeft, zooveel is zeker; dat ik het eerst (in 1838) heb aangetoond, *dat het vleesch in het brood aanwezig is en de kaas in het gras;* dat het geheele organische rijk met eene en dezelfde groep is bedeeld, die van planten op dieren overgaat en van het eene dier op het andere: eene groep, die de eerste en voornaamste groep is, en die ik dus nog blijf noemen proteïne, van

het Grieksche woord *protos*, een woord, mij door Berzelius aan de hand gedaan.

Dumas en Liebig streden om de eer dier vinding, en mij kwam zij toe, zooals dan ook later algemeen is erkend geworden."

Uit het cursief gedrukte kan men bij oppervlakkige lezing opmaken, dat Mulder aanneemt, dat hetzelfde eiwit voorkomt in vleesch en brood, in kaas en gras. Het is duidelijk, dat niet ieder deze foutieve conclusie trok. Zoo schrijft Moleschott in 1850 in zijn „Physiologie der Voedingsmiddelen": „Omdat de eiwitachtige ligchamen des plantenrijks van die van ons bloed wezenlijk verschillen moeten zij in het kanaal der spijsvertering bepaalde wijzigingen ondergaan, om onder de bestanddeelen des bloeds een plaats in te nemen." Anderzijds schrijft bijvoorbeeld Pekelharing in 1880 als hij de vorming van het lichaamseiwit uit het voedsel overdenkt „eiwit" in het enkelvoud.

Volgens Mialhe ontstaan uit eiwit door inwerking van maagsap albumosen, volgens Lehmann wordt pepton gevormd. Deze stoffen moeten volgens Pekelharing „in den Geweben des Körpers wieder in Eiweiss verwandelt werden". Is, vraagt hij zich af, het pepton „eine Eiweissmodification, welche leicht wieder in gewöhnliches Eiweiss verwandelt werden kann" of is het een mengsel van ontledingspdoducten, zooals Plósz zich dit voorstelt? Als dit laatste waar is, hoe kan daar dan eiwit uit gevormd worden? „Plósz und Gyergyai geben einen Wink, welche Richtung die Forschung in dieser Hinsicht einzuschlagen habe. Sie äussern die Vermuthung, dass in ihrem Pepton eine Substanz „wenn auch in geringer Menge" vorhanden sein könnte, welche, der Zusammensetzung nach, mit Eiweiss übereinstimmt." Hier ligt dus een voor dien tijd belangrijk probleem: wat is het pepton?

Het is een nu reeds lang uitgemaakte zaak, dat het een zeer ingewikkeld, ook voor den huidigen tijd nog onontwarbaar mengsel is van betrekkelijk hoogmoleculaire afbraakproducten van eiwit, een mengsel welks samenstelling bovendien nog bepaald wordt door den duur van de inwerking van het maagsap. Wij kunnen ons nog nauwelijks voorstellen, hoe de voornaamste physiologen op het vraagstuk van het pepton gezwoegd hebben voor men tot dit berustende standpunt kwam. Uit stofwisselingsphysiologisch standpunt heeft het vraagstuk van de samenstelling van het pepton ook nog nauwelijks eenige beteekenis. Sinds onderzoekingen, waaraan in het bijzonder de namen van E. Abderhalden

en D. D. van Slijke verbonden zijn, is men er van overtuigd, dat de velerlei eiwitten van het voedsel in het maagdarmkanaal via het pepton tenslotte volledig in de samenstellende aminozuren uiteengelegd worden, waarna deze door het bloed worden opgenomen en naar de weefsels vervoerd, waar de voor ieder weefsel specifieke eiwitten worden opgebouwd. Hiertoe was echter een geheele ommekeer in de begrippen noodig, die zich pas kon doorzetten na de opheldering der eiwitstructuur door Emil Fischer. De immunologie heeft ons sindsdien ook nog geleerd, dat iedere soort haar eigen specifieke eiwitten heeft. De zoojuist geschetste voorstelling van de ontleding der voedingseiwitten in het maagdarmkanaal en de wederopbouw der eiwitten in de weefsels is voor ons dan ook logisch en onontkoombaar, doch even logisch was voor den ouderen physioloog de gedachtengang, dat de verandering van de eiwitten in het maag-darmkanaal zeer klein zou moeten zijn, opdat het lichaam er voor den opbouw zijner weefsels gebruik van zou kunnen maken.

De heele strijd uit de jonge jaren van Pekelharing over het wezen en de beteekenis van het pepton is dus een strijd tusschen overwonnen standpunten, maar deze strijd vormt een phase van het stofwisselingsonderzoek, die doorloopen moest worden om tot het huidige inzicht te komen. Daarom is het gerechtvaardigd er aandacht aan te geven en Pekelharing's standpunt te bepalen, hoewel ook zijn werk niet van dien aard geweest is, dat er nog sporen van terug te vinden zijn in het huidige wetenschapsbeeld.

Nadat G. J. Mulder in 1858 de qualitatieve reacties van het pepton vrij volledig beschreven had, hadden Meissner en medewerkers in de jaren 1859 tot 1862 zeer uitvoerige onderzoekingen over het pepton uitgevoerd, die hen geleid hadden tot de opvatting dat er een geheele reeks van peptonen zou bestaan, welke zij als parapepton, metapepton, dyspepton, $\alpha$-, $\beta$-, en $\gamma$-pepton onderscheidden. De daarop volgende jaren werkten eerder nog meer verwarrend dan verhelderend, doordat verschillende onderzoekers de physiologische omstandigheden waaronder het pepton gevormd wordt geheel uit het oog verloren. In vivo is het eiwit hoogstens eenige uren aan de inwerking van het maagsap onderworpen. Maly reeds had het maagsap twee tot drie dagen laten inwerken, Plósz echter onderzocht het ontledingsproduct, dat hij verkreeg door de inwerking van maagsap gedurende twee tot drie weken. Veel juister was hetgeen Adamkiewicz deed, die het

slechts twee tot vijf uren liet inwerken. Zoo deed ook Pekelharing in de onderzoekingen, die hij in 1880 beschreef.

Als onderscheidingsmiddel van pepton tegenover eiwit benut hij de eigenschap, dat het weliswaar evenals eiwit door verzadiging van de zwak zure oplossing met keukenzout neerslaat, maar in tegenstelling tot het eiwit bij verwarming weer oplost.

Als uitgangsmateriaal voor de peptonbereiding gebruikt hij runderfibrine of kipeiwit. In 0,2 % zoutzuur laat hij hierop bij 40° C. twee tot vier uur maagsap inwerken. Dan wordt de digestiemassa tot zwak zure reactie geneutraliseerd en opgekookt. Hierdoor slaat het nog niet aangetaste eiwit neer. Na filtratie in de warmte wordt de oplossing een weinig ingedampt, met azijnzuur aangezuurd en met keukenzout verzadigd. Na acht tot twaalf uur staan wordt het neerslag afgefiltreerd en weer in kokend water opgelost. Een lichte troebeling van nog aanwezig eiwit wordt door filtreeren verwijderd, waarna het pepton weer door azijnzuur en keukenzout wordt neergeslagen. Het pepton wordt nu door dialyseeren verder gezuiverd. Het slaat tenslotte, wanneer het grootste deel van het zuur en het zout verwijderd is, in den dialysator neer. Na drogen in vacuo boven zwavelzuur verkrijgt Pekelharing een bijna volkomen witte, niet hygroscopische substantie, die naar zijn meening het pepton is. Het is een in koud water onoplosbare, in verdunde zuren of alkaliën en in verdunde zoutoplossingen echter oplosbare stof. Ook in kokend water is het niet erg goed oplosbaar. Een elementairanalyse laat Pekelharing achterwege. Hij verwacht geen afwijking tusschen eiwit en het „in jeder Hinsicht sich als eine Eiweissmodification kennzeichnende Pepton." Bovendien hebben de door Maly, Adamkiewicz en anderen zeer zorgvuldig uitgevoerde analyses voor de door hen bereide peptonen steeds tot dit resultaat geleid.

Na een uitvoerige discussie van de peptonen van Meissner komt Pekelharing tot de volgende conculsie: „Es dünkt mich, dass was von Meissner unter den Namen Parapepton und Metapepton beschrieben worden ist, hauptsächlich aus wahrem Pepton bestand, während seine Lösungen von $\alpha$-, $\beta$-, und $\gamma$-Pepton als Flüssigkeiten angesehen werden dürfen, in welchen neben dem Pepton auflösende Beimengungen anwesend sind". Al deze discussies echter en ook zijn polemiek uit het volgende jaar tegen Salkowski en Schmidt-Mühlheim over de vraag, wat nu eigenlijk het „ware" pepton is — hiervoor ziet hij het door hem bereide praeparaat

aan —, kunnen slechts dienen als voorbeelden van de onvruchtbaarheid van dit gebied van onderzoek in dien tijd.

Ook door het pancreassap kunnen peptonen gevormd worden. Dat door de enzymen van den dunnen darm de peptonen nog verder omgezet worden ligt buiten den gezichtskring van dien tijd. Het pepton is het op een of andere wijze gemodificeerde eiwitmolecule, dat door den darmwand heengaat en door het bloed wordt opgenomen. Is het daarin tijdens de eiwitvertering ook in verhoogde hoeveelheid aan te toonen? Naar Pekelharing meent, inderdaad. Het arterieele bloed bevat bovendien veel meer pepton dan het veneuze. De weefsels vangen het dus op voor de voorziening in hun eiwitbehoefte. Het pepton is echter ook buiten de verteringsperiode in het bloed aantoonbaar; het is naar Pekelharing's meening identiek met het zoogenaamde circuleerende eiwit, dat door Voit gepostuleerd werd en dat de vorm zou zijn, waarin het eiwit bij het voortdurend uiteenvallen en weer opbouwen van de orgaaneiwitten door het bloed vervoerd wordt. Pekelharing stelt vast, dat het aortabloed niet slechts gedurende de vertering, doch ook bij spierarbeid rijker wordt aan pepton. Daarin ziet hij een analogie tusschen koolhydraat- en eiwitstofwisseling.

„Ebenso wie aller Wahrscheinlichkeit nach die Leber die in Uebermass zugeführten Kohlenhydrate in der Form von Glykogen anspeichert um sie wieder loszulassen, sobald der Zuckergehalt des Blutes sich zu vermindern droht, ebenso bilden die Muskeln ein Reservoir für die Eiweissartigen Nahrungsstoffe". Deze overwegingen leiden hem dan tot beschouwingen over de vraag, of spierarbeid de stikstofomzetting verhoogt. Ook deze hebben echter nadat Fick en Wislicenus en na hen vele anderen proefondervindelijk hebben uitgemaakt dat dit niet het geval is, niet meer voldoende beteekenis om er op in te gaan.

Pekelharing's eerste chemische periode was hiermede afgesloten. Zij heeft ten aanzien van de spijsvertering niet veel van blijvende waarde opgeleverd, maar bewijst, dat hij zich op dertigjarigen leeftijd midden in het strijdgewoel van zijn tijd bevond door deel te nemen aan de discussie van een der belangrijkste vraagstukken des tijds. Tevergeefs zoekt men naar een oplossing van de vraag, welk bestanddeel van het bloed Pekelharing voor pepton aanzag. Welke component van het eiwitcomplex van het bloedplasma is dit geweest? Men vraagt zich af, hoe het mogelijk geweest is, dat een zoo zorgvuldig experimentator als Pekelharing

verandering van het „pepton" gehalte tengevolge van voedselopneming en van arbeidsverrichting vaststelde en verschillen tusschen arterieel- en veneus bloed meende waar te nemen. Is zijn werkmethode aan groote fouten onderhevig geweest, heeft hij zijn conclusies getrokken uit te spaarzame analyses, of zou hernieuwde aandacht gevestigd op zijn werk aanleiding kunnen zijn om zich met moderne methoden nog eens te wijden aan de bestudeering van den invloed van voedselopneming en arbeidsverrichting op de eiwitten en de eiwitafbraakproducten, aanwezig in het bloedplasma?

In Pekelharing's levensloop volgt nu een lange onderbreking van chemisch werk door zijn professoraat in de Ziektekunde. Als hij vele jaren later zijn studiën over de eiwitvertering weer opvat, bemerken wij dezelfde tendens, die hem bij het onderzoek van het fibrineferment en van het pepton leidde, d.w.z. geeft hij blijk van het inzicht waarvan de juistheid steeds weer bevestigd wordt, dat de grootste vooruitgang in het begrip van de stofwisselingsverschijnselen altijd het gevolg is van de afscheiding van een natuurproduct in zuiveren onvermengden toestand.

Vrijwel onmiddellijk na de in den aanvang van dit hoofdstuk op den voorgrond gestelde ontdekking van Eberle waren de pogingen ingezet om het uit het darmslijmvlies geëxtraheerde pepsine te isoleeren. Een voor zijn tijd zeer opmerkelijke studie hierover schreef de later door zijn cellenleer zoo beroemd geworden Theodor Schwann. Hij vond bijvoorbeeld, dat het pepsine door een loodzout kan worden neergeslagen en hieruit weer in vrijheid gesteld door zwavelwaterstof. Een niet minder belangrijke bijdrage tot het vraagstuk werd twintig jaar later geleverd door Ernst Brücke. Deze paste het eerst de adsorptiemethodiek toe, die vele jaren later in de handen van Willstätter tot zoo groote successen zou voeren. Hij maakte nl. in het pepsine bevattende extract van maagslijmvlies een neerslag van calciumphosphaat, dat het pepsine uit de oplossing meesleurde. Door het calciumphosphaat weer op te lossen in verdund zoutzuur ging ook het pepsine weer in oplossing. Dan voegde hij een oplossing van cholesterol in een mengsel van alcohol en aether toe. Door de menging hiervan met de waterige pepsine oplossing scheidde zich het cholesterol in zeer fijn verdeelden vorm af. Aan dit fijn verdeelde cholesterol hechtte zich het pepsine. Na filtreeren werd het cholesterol opgelost in aether. Hierbij vormden zich twee

lagen, nl. van den aether en van het water, waarmede het cholesterol doordrenkt was. Het pepsine bleef in de waterlaag. Bevatte het oorspronkelijke extract zeer veel eiwit, de nu verkregen oplossing gaf nog slechts twee eiwitreacties, nl. een neerslag met neutraal- of basisch loodacetaat en een troebeling met platinachloride. Door dialyse kon de oplossing dan nog verder gezuiverd worden, zoodat ook nog laatstgenoemde reactie negatief uitviel.

Dit werk is Pekelharing heel goed bekend — hij zal het aan het slot van zijn eerste verhandeling uit 1896 over de bereiding van zuiver pepsine uitvoerig bespreken —, maar hij vangt deze verhandeling, ook zonder het belang van het vraagstuk waaraan zij gewijd is met een enkel woord aan te duiden, eenvoudig aan met: „Wird ein kräftig wirkender künstlicher Magensaft gegen Wasser dialysiert, so bildet sich in der Flüssigkeit bald, bei gut unterhaltener Strömung des Aussenwassers in 24 Stunden, ein Niederschlag, welcher bei fortgesetzter Dialyse sich wenigstens zum grössten Teil, wieder löst. Die Trübung kann dann wieder hervorgerufen werden durch Zusatz von Salzsäure zu der durch die Dialyse nahezu neutral gewordenen Flüssigkeit, und zwar am besten so, dass der Gehalt an HCl auf 0,02 % gebracht wird."

Dit neerslag heeft een hooge pepsine activiteit; het is oplosbaar in zoutzuur van 0,1 % of hoogere concentratie, doch moeilijk oplosbaar in 0,02 % HCl.

Pekelharing onderneemt dan een poging tot verdere zuivering van deze stof door uit te gaan van een grootere hoeveelheid materiaal, d.w.z. de slijmvliezen van tien varkensmagen. Het blijkt nu, dat bij de dialyse toch het grootste deel van het pepsine in oplossing blijft. Hij slaat het dan uit de oplossing neer door basisch loodacetaat en ammoniak en stelt het uit het neerslag weer in vrijheid door middel van oxaalzuur. Hierdoor heeft hij het volumen der pepsine oplossing verkleind van 6 à 7 l tot 300 à 400 $cm^3$. Door dialyse, weer oplossen van het daarbij ontstane neerslag in zoutzuur en herhaalde dialyse krijgt hij tenslotte een zeer actief praeparaat, dat na drogen boven zwavelzuur ongeveer 1 % phosphorus bevat en de gewone eiwitreacties geeft. De opbrengst uit de tien varkensmagen was ongeveer 0,5 gram.

Is dit eiwit nu het essentieele bestanddeel van het pepsinepraeparaat of is het pepsine er slechts als bijmengsel in aanwezig? Ziedaar een vraag, analoog aan die waarvoor iedere onderzoeker, die een physiologisch actieve stof heeft afgescheiden, komt

te staan en die slechts door zeer uitvoerige discussie kan worden beantwoord. Als men weet, hoe ontzaggelijk kleine hoeveelheden der katalytische agentia, waarvan de levende natuur zich bedient, in vele gevallen voldoende zijn om chemische omzettingen op duidelijk waarneembare wijze te versnellen, zegt het heel weinig, wanneer een onderzoeker er op wijst, met hoe weinig stof hij reeds een zeer belangrijke omzetting kan teweeg brengen. Dat 0,001 mg van Pekelharing's pepsine praeparaat in enkele uren een vlok fibrine oplost is inderdaad verbazingwekkend en men kan het met Pekelharing eens zijn als hij zegt: „Es hält wohl schwer sich vorzustellen, dass eine in so geringer Menge sich noch wirksam zeigende Substanz die Wirksamkeit nur einer Verunreinigung verdanken sollte," maar overtuigen kan hij hierdoor niet. Meer overtuigend is de proef, waaruit blijkt, dat het enzyme onwerkzaam gemaakt wordt door verhitting tot dezelfde temperatuur waarbij het eiwit uitvlokt. „Es wäre," zegt Pekelharing, „ein sehr merkwürdiges Zusammentreffen, wenn der Eiweiszstoff und das Enzym, zufälligerweise zusammengemischt, eine so völlige Uebereinstimmung in Bezug auf die Widerstandsfähigkeit gegen Erhitzung zeigen würden."

De methoden, die ons thans ter beschikking staan om in een dergelijk geval de beslissing te brengen zijn talrijker en betrouwbaarder. Maar volkomen zekerheid verkrijgt men eerst als het gelukt de werkzame stof door synthese te bereiden en het afgezonderde product met de synthetische stof identiek blijkt te zijn. Voor een eiwit behoort dit echter ook op het huidige tijdstip nog tot de mogelijkheden, wier verwerkelijking zich pas in de verre toekomst zal voordoen.

Pekelharing is bij het trekken van zijn conclusie, dat het pepsine een eiwit zou zijn, niet over ijs van één nacht gegaan. Ware hij niet reeds van nature een zeer voorzichtig, alle kanten van een vraagstuk beschouwend mensch geweest, dan zou hij in dit geval zeker weerhouden zijn van overhaaste gevolgtrekkingen door de eigenschappen van het pepsine van Brücke, dat, zooals wij reeds zagen, de algemeen geldende eiwitreacties niet zou geven. De tegenstrijdigheid tusschen de waarnemingen van Brücke en de zijne meende hij uit den weg te kunnen ruimen door er op te wijzen, dat zijn eigen pepsine reeds bij zóó kleine concentraties krachtig werkzaam is, dat de oplossing noch met tannine noch met salpeterzuur de geringste opalescentie geeft en bij koken met

het laatste geen geelkeuring optreedt, terwijl ook bij toevoeging van ammoniak aan dit reactiemengsel nauwelijks van eenige kleur sprake is. Wel liet zich het pepsine uit deze zeer verdunde oplossingen neerslaan met basisch loodacetaat en ammoniak. Na ontleding van het neerslag met oxaalzuur verkreeg hij een veel sterker geconcentreerde oplossing, die de eiwitreacties weer wel gaf. Hij besluit dan ook: „Das Ausbleiben der Eiweissreactionen in gut wirkenden Pepsinlösungen beweist also nicht, dass Pepsin nicht ein Eiweiszstoff ist."

Pekelharing komt echter in een zes jaar later verschenen verhandeling op het vraagstuk van den chemischen aard van het pepsine terug. Bijzonder onbevredigend vond hij het wisselende phosphorgehalte van zijn praeparaten, dat steeds omstreeks 1 % bedroeg. Hij moet ontzaggelijk veel arbeid aan de verdere zuivering besteed hebben, daar hij vermeldt, in den loop der jaren honderden varkensmagen te hebben verwerkt. Toch gelukte het hem niet praeparaten van constante samenstelling te krijgen. Het laagste phosphorgehalte dat hij bereikte bedroeg 0,425 %. Ook verkreeg hij het pepsine niet in kristallijnen vorm, ondanks het feit dat hij als praecipitatiemiddel het later met zooveel succes door Northrop gebruikte ammoniumsulfaat toepaste. Wel zette zich het pepsine tenslotte in den dialysator af in den vorm van lichtgele doorschijnende bolletjes met een diameter van ten hoogste 15 tot 20 $\mu$. Deze waren echter niet dubbelbrekend. Deze stof vertoonde dezelfde stabiliteit als later zou blijken karakteristiek te zijn voor de kristallen van Northrop. Werd zij bewaard onder een oplossing arm aan zout, dan ging de activiteit spoedig verloren, bewaard onder een half verzadigde ammoniumsulfaat oplossing in een vertrek, dat onderhevig was aan de gewone temperatuurschommeling, bleek zij echter na vier jaar haar onveranderde activiteit behouden te hebben.

Nog steeds niet bevredigd gaat Pekelharing er dan toe over pepsine te bereiden uit het maagsap, gewonnen door schijnvoedering van een hond met maag- en oesophagusfistel. Hieruit verkrijgt hij het pepsine in dezelfde kleine bolletjes als uit het varkensmaagslijmvlies. Zij zijn nu echter volkomen kleurloos, tenzij het maagsap verontreinigd was met gal. De zuiverste praeparaten zijn geheel vrij van phosphorus, terwijl zij toch nog dezelfde activiteit hebben als de vroeger verkregene, die phosphor bevatten. De eindconclusie van Pekelharing is dan ook, dat het

pepsine een phosphorvrij eiwit is. Dit zou later door Northrop bevestigd worden.

Pekelharing's overtuiging in dezen wordt ook niet aan het wankelen gebracht door een waarneming van Von Bliss en Novy, volgens welke het pepsine zijn werkzaamheid behoudt ondanks de inwerking van formaldehyde. Pekelharing kon deze waarneming bevestigen. Na dagenlange aanraking met formaline in 2 à 3 %-ige concentratie kon hij geen vermindering van de activiteit vaststellen. Het pepsine heeft dan echter zijn chemische eigenschappen ook volledig behouden; het blijft oplosbaar in 0,2 % HCl, terwijl het neerslaat door dialyse of door half-verzadiging met ammoniumsulfaat. Het is dus blijkbaar een eiwit, dat niet door formaline wordt aangetast.

Het tot het uiterste gezuiverde pepsine had echter nog steeds lebwerking en met deze waarneming raakte Pekelharing wederom, juist als in het geval van de bloedstolling en van den chemischen aard van het pepsine, één der neteligste vraagstukken der biochemie, waarover de discussie tot in den jongsten tijd zou blijven voortduren. De eigenschap van het maagslijmvlies, in het bijzonder dat van de vierde of echte maag, ook genoemd lebmaag, van het kalf om melk te doen stremmen wordt reeds sinds overoude tijden benut bij de kaasbereiding. Een dergelijke werking hebben het maagsap en het maagslijmvlies van alle dieren. De vraag waarop deze werking berust, was in 1872 door Hammarsten in dien zin beantwoord, dat door het maagslijmvlies een bijzonder ferment, lebferment of chymosine, gevormd wordt, dat het melkeiwit caseïne omzet in een iets anderen vorm, het paracaseïne, dat neerslaat door verbinding met een calciumzout. In 1904 kwam Pawlow tot de slotsom, dat het lebferment identiek is met pepsine. Zijn voornaamste argument voor deze stelling was, dat, wanneer hij het maagsap van verschillende honden vergeleek, er een strenge evenredigheid bleek te bestaan tusschen de pepsinewerking (vastgesteld door ontleding van gestold kipeiwit in de zg. buisjes van Mett of van fibrine) en de lebwerking (vastgesteld door de inwerking op melk). In deze evenredigheid werd ook geen verandering gebracht door verzwakking der enzymwerking door verwarming of door inwerking van verschillende chemische reagentia. In bepaalde lebpraeparaten uit den handel werd de evenredigheid tusschen de beide werkingen weliswaar niet aangetroffen, maar deze afwijking van den regel bleek door verontrei-

nigingen veroorzaakt te worden. Werden deze nl. verwijderd, dan kwam de evenredigheid weer voor den dag.

Tegen deze unitaristische opvatting van Pawlow bleven Hammarsten en zijn leerlingen de dualistische stelling verdedigen. Volgens Bang is er niet slechts verschil tusschen pepsine en leb, doch zou zich ook het lebferment van verschillende diersoorten, bijv. van het varken en het kalf, door verschillende eigenschappen onderscheiden. Hij blijft het lebferment van het kalf met den ingevoerden naam chymosine betitelen en onderscheidt daarvan het lebferment van de varkensmaag door hieraan den naam parachymosine te verbinden. Het parachymosine zou door verwarming eerder zijn werkzaamheid verliezen dan het chymosine, sterker geactiveerd worden door calciumzouten, meer bestendig bij verwarming op 70° en minder resistent tegen alkali zijn.

Pekelharing's leerling J. W. A. Gewin, gepromoveerd in 1908, kon de waarnemingen van Bang in het algemeen bevestigen; ging hij echter — en daarin onderkennen wij de leiding van Pekelharing — de enzymen zuiveren, dan werd het verschil kleiner naarmate de zuivering verder voortschreed. Tenslotte bleek ook het enzyme uit de kalfsmaag een groot weerstandsvermogen tegen verwarming op 70° te hebben gekregen en zeer gevoelig voor alkali te zijn geworden. De oorspronkelijk waargenomen verschillen zouden dus niet berusten op verschillende eigenschappen van de fermenten zelve, doch op den invloed van verschillende bijmengselen. Dit kon nog op de volgende wijze bevestigd worden: Een extract van kalfsmaagslijmvlies werd geïnactiveerd door het een uur lang op 80° te verwarmen. Werd dit extract vermengd met een oplossing van een gezuiverd ferment van varkensmaagslijmvlies dan vertoonde dit laatste wat betreft zijn verwarming op 70° en zijn resistentie tegen alkali de eigenschappen van het enzyme van het maagslijmvlies van het kalf. In de voordracht, die Pekelharing naar aanleiding van het werk van Gewin op 26 October 1907 in de Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam houdt, besluit hij dan ook: „Er is derhalve geen grond om bij verschillende diersoorten verschillende lebenzymen aan te nemen. Het onderscheid ligt niet in het enzym, maar in van het maagslijmvlies afkomstige bijmengselen. Wil men het enzym van het maagsap, dat melk kan doen stollen, een afzonderlijken naam geven, dan is het voldoende daarvoor den naam chymosine te gebruiken."

„Maar", vervolgt hij dan, „is ook dit noodig? Moet men aannemen dat chymosine iets anders is dan pepsine?" Op grond van nader te beschrijven proeven van Gewin meent hij deze vragen ontkennend te moeten beantwoorden. Gewin had nl. ook gewerkt met zuiver pepsine, bereid uit varkensmaag. Dit wordt geadsorbeerd aan fijn gewreven kipeiwit, terwijl het neerslaat bij dialyse van een zoutzure oplossing tot het zoutzuur gehalte nog slechts 0,02 % bedraagt. Het filtraat van het kipeiwit bleek nu met de peptische werking tevens de lebwerking verloren te hebben; na dialyse was de verhouding tusschen pepsinewerking en lebwerking voor het in den dialysator ontstane praecipitaat en de van dit praecipitaat afgefiltreerde vloeistof gelijk. Wanneer het zuivere pepsine dus nog met een ander ferment, een afzonderlijk lebferment, verontreinigd geweest ware, dan zou het wel zeer toevallig geweest zijn als de twee enzymen zich in deze twee opzichten volkomen gelijk gedroegen.

Nu had echter Hammarsten's medewerker Schmidt-Nielsen enkele proeven medegedeeld waaruit zou blijken, dat hem wel degelijk een, zij het dan ook onvolledige, scheiding van pepsine en lebferment gelukt was. Deze onderzoeker had een krachtig werkzaam extract van kalfsmaagslijmvlies bereid door dit met zoutzuur te behandelen. Van dit extract werd een deel gedurende eenige dagen bij lage temperatuur, een ander deel bij lichaamstemperatuur bewaard. Het laatste had dan het vermogen om bij neutrale reactie melk te doen stollen grootendeels verloren, terwijl het na aanzuren nog een sterke eiwit-verterende werking bezat. Nadat dit vastgesteld was, werden zoowel het bij lage temperatuur als het resteerende deel van het bij lichaamstemperatuur bewaarde extract geneutraliseerd en het bij lage temperatuur bewaarde zoo sterk met water verdund, dat zijn lebwerking gelijk geworden was aan die van het bij lichaamstemperatuur bewaarde. Werden beide extracten dan weer tot denzelfden zuurgraad aangezuurd, dan bleek het verwarmd geweest zijnde, dus onverdunde, extract een veel sterkere fibrine oplossende werking te hebben dan het niet verwarmd geweest zijnde, verdunde extract. Bij de verwarming was dus de lebwerking grootendeels verloren gegaan, terwijl de pepsinewerking slechts weinig of in het geheel niet achteruit gegaan was.

„Deze proef," zegt Pekelharing, „zou zeker overtuigend zijn, indien de neutralisatie op de verwarmde vloeistof dezelfde uit-

werking had als op de niet verwarmde. Dit is echter niet het geval". Want de stoffen die pepsine tegen de inwerking van alkali — zelfs wanneer hiervan niet meer wordt toegevoegd dan voor het bereiken van neutrale reactie noodig is — beschutten, worden vernietigd wanneer een zuur extract van maagslijmvlies eenigen tijd op 37° verwarmd wordt. Wordt zulk een extract geneutraliseerd en dadelijk weer zuur gemaakt voor de fibrineproef dan blijkt het nog zeer actief; voor de lebproef blijft het extract echter neutraal en dan gaat het ferment verloren zoodat er geen lebwerking kan worden vastgesteld.

„In alle proeven daarentegen waarbij de schadelijke werking van alkali werd vermeden, bleken het melk stremmend en het proteolytisch vermogen van de enzymoplossingen met elkaar gelijken tred te houden.

De slotsom is dus, dat er geen enkele reden is overgebleven om een verschil aan te nemen tusschen pepsine en chymosine."

Zelfs lijkt het hem nu niet meer noodig vast te houden aan de theorie van het „reuzenmolecule" van Nencki en Sieber, waarbij hij zich bij verschillende gelegenheden, het laatst in den in 1904 verschenen Feestbundel voor I. Pawlow, had aangesloten.

De zoojuist genoemde onderzoekers hadden in navolging van Pekelharing pepsine bereid en hadden drie werkingen vastgesteld, t.w. eiwitverterende, melkstremmende en plasteïnevormende. Desondanks zeggen zij: „Bei objektiver Betrachtung können wir uns der Ansicht nicht verschliessen, dass das aus den Schleimhauten verscheidener Tiere (Hund, Schwein, Pferd) von Pekelharing bereitete, sowie das durch die Abkühlung, durch die Dialyse oder durch das Aussalzen mit Ammonsulfat aus dem Magensafte erhaltene Pepsin den Eindruck einer einheitlichen Substanz macht." Men zou zich naar hun meening het pepsine daarom moeten voorstellen als een zeer groot molecule met verschillende actieve groepen.

Zooals reeds gezegd lijkt het Pekelharing in 1907 toe, dat de tijd gekomen is om deze voorstelling te laten vallen. Hij zegt nl. „Den grond voor zulk een voorstelling, de meening, dat de werkzaamheid in de eene richting behouden zou kunnen blijven, terwijl die in de andere richting verloren ging, moet ik nu als vervallen beschouwen.

Veeleer schijnt mij de door Sawjaloff verdedigde opvatting aannemelijk, die de verandering der caseïne, waarvan de vorming

van kaas het gevolg is, als een begin van vertering, van proteolyse, beschouwt. Deze opvatting heeft naar ik meen, zeer aan waarschijnlijkheid gewonnen door de onderzoekingen van den laatsten tijd omtrent de veranderingen die caseïne onder invloed van leb ondergaat, in het bijzonder door het onlangs medegedeelde, eveneens in mijn laboratorium verrichte onderzoek van Mej. van Herwerden. Hieruit immers is gebleken, dat caseïne, bij zeer zwak zure of neutrale reactie en bij een temperatuur, die niet veel hooger is dan 37° C., in een oplossing van leb — hetzij een praeparaat uit den handel of zoo goed mogelijk gezuiverde pepsine — weldra uiteenvalt in paracaseïne, die voor zoover zij niet terstond als kalkverbinding, kaas, onoplosbaar wordt, verder verandert, en andere stoffen, waaronder een, voorloopig door Mej. van Herwerden als stof „C" gekenmerkte eiwitstof. Eerst wanneer het enzym langen tijd gelegenheid heeft op deze stoffen in te werken, vormt het daaruit primaire albumosen. In denzelfden tijd bleek echter ook het enzym bij neutrale reactie primaire albumose, ofschoon in geringe hoeveelheid, uit gestold kipeiwit te vormen. Er is dus alle grond om de stolling der melk als een bewijs van een eerste begin van proteolyse te beschouwen.

Bij deze opvatting is het ook niet, zooals men het wel genoemd heeft verwonderlijk, dat allerlei proteolytische enzymen het vermogen hebben melk te doen stollen, ofschoon zij onder natuurlijke omstandigheden nooit met caseïne in aanraking komen. De bijzonderheid toch is niet in het enzym te zoeken, maar in de caseïne, waarvan de ontleding reeds in het oog valt in een phase der digestie die zich bij andere eiwitstoffen nog geheel aan de waarneming onttrekt."

Hammarsten reageerde op de aanvallen van Pawlow en Pekelharing door uitvoerige artikelen in het „Zeitschrift für Physiologische Chemie" van de jaren 1905 tot 1915. Terwijl Pawlow uitsluitend met maagsap van honden werkte, onderzoekt Hammarsten ook extracten van het maagslijmvlies van het kalf. Vergelijking van de uitkomsten van Pawlow met die van zijn eigen proeven met kalfsmaagslijmvlies wijst reeds dadelijk op een groot verschil. Zoo schrijft Hammarsten: „Der neutralisierte Hundenmagensaft koaguliert nach Pawlow, wenn er 10—12 mal verdünnt ist, die Milch nur nach Stunden und wenn man ihn noch mehr verdünnt, so bleibt die Milch ungeronnen, während auf der anderen Seite der hundert- oder sogar tausendmal verdünnte

Hundenmagensaft (Brotsaft) nach 1½—2 Stunden Fibrinauflösung bewirken soll. Eine neutralisierte Kalbsmageninfusion kann dagegen hundertmal mit Wasser verdünnt werden und sie koaguliert trotzdem die Milch in 15—30 Minuten, während sie mit der Auflösung einer Fibrinflocke erst nach mehreren Stunden, bisweilen nicht innerhalb 12 Stunden fertig ist."

Ditzelfde verschil tusschen honden- en kalfsenzyme stelde Hammarsten door eigen proeven met hondenmaagsap ook vast. Terwijl de pepsinewerking van de kalfsmaagextracten hoogstens het drie vierde was van die van hondenmaagsap, was de lebwerking van de kalfsmaagextracten gewoonlijk ongeveer zestig maal zoo sterk als die van hondenmaagsap. Overeenkomstige verschillen vond hij tusschen extracten van maagslijmvlies van paard, kip en snoek eenerzijds, kalf anderzijds.

Pekelharing geeft toe, dat dit sterke argumenten zijn voor de dualistische theorie. Hammarsten had echter ook gemeend pepsine oplossingen te kunnen maken, die geen lebwerking meer hadden. Hier valt Pekelharing hem met succes op aan in zijn laatste verhandeling over dit vraagstuk, uit 1917, misschien zijn allerlaatste verhandeling voor zijn emeritaat. Want zou dit waar zijn, dan zou zijn zuivere pepsine, dat nog wel degelijk lebwerking heeft, nog met een ander enzyme vermengd moeten zijn. Ook thans bleek de oorzaak van de tegenspraak weer in bijmengselen gezocht te moeten worden. Het principe der proeven van Hammarsten had hieruit bestaan, dat hij het zure extract van maagslijmvlies op 40° of een iets hoogere temperatuur verwarmde. Het lebferment leek hierdoor sneller vernietigd te worden dan het pepsine. In een bepaalde proef was bijv. de pepsinewerking, bepaald door ontleding van fibrine en van gestold kipeiwit, door de verwarming tot op een derde gedaald, terwijl melk door een bepaalde hoeveelheid van het verwarmde extract na zes uur nog niet gestremd was en eenzelfde volumen van een niet verwarmd monster van hetzelfde extract na één minuut stremming teweeg bracht. Pekelharing kon deze waarnemingen bevestigen. Veroorzaakte hij echter in het verwarmde extract een neerslag door het te verzadigen met ammoniumsulfaat, dan vertoonde het weer opgeloste en door dialyse van ammoniumsulfaat bevrijde neerslag weer duidelijke lebwerking. Blijkbaar waren er dus bij de verwarming niet met ammoniumsulfaat praecipiteerbare stoffen ge-

vormd, die de lebwerking meer remmen dan de ontleding van fibrine of gestold kipeiwit.

Pekelharing eindigt dan ook: „Es scheint mir kaum zu bestreiten zu sein, dass Pepsin und auch andere proteolytische Enzyme bei neutraler oder schwach saurer Reaktion aus Kasein Parakasein bilden können. In mehr als einer Hinsicht, auch in den hier beschriebenen Versuchen, hat es sich herausgestellt, dass man aus abweichenden Erfahrungen beim Enzym des Kalbes unrichtigerweise geschlossen hat, dass dieselbe Wirkung auch noch von einem andersartigen Enzym verursacht werden kan. Die Vermutung, dass jetzt noch nicht erklärte Abweichungen in bezug auf dieses Enzym Verunreinigungen zugeschrieben werden müssen, ist, meiner Ansicht nach, bei dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis nicht von der Hand zu weisen."

Het dualistische standpunt heeft sedertdien echter het pleit gewonnen. Enkele jaren nadat Northrop het pepsine in kristallijnen vorm in handen gekregen had, bereidden de Amerikanen Tauber en Kleiner uit kalfsmaagslijmvlies een weliswaar niet gekristalliseerd, maar toch zeer zuiver praeparaat van het lebferment. Beide praeparaten brengen melk tot stolling, doch de stof van Tauber en Kleiner was minstens vijf keer zoo actief als het gekristalliseerde pepsine. Men kan dus moeilijk tot een ander besluit komen, dan dat er inderdaad naast het pepsine door het kalfsmaagslijmvlies nog een tweede enzyme gevormd wordt, dat waarschijnlijk als bijzondere functie heeft stremming van melk tot stand te brengen. Doch even zeker is, dat zuiver pepsine een overeenkomstige werking kan uitoefenen. In 1943 werd tenslotte ook het lebferment in kristallijnen toestand bereid, onafhankelijk van elkaar door de Engelsche onderzoekers Hankinson en Berridge.

De belangrijkste bijdrage tot het wezen van de lebwerking is sedert den tijd van Pekelharing geleverd door den Deenschen scheikundige K. Linderstrøm-Lang. Deze kwam tot de opvatting, dat caseïne niet een homogeen eiwit is, doch uit vele, minstens drie, componenten bestaat. Eén dezer componenten is een basisch, in alcohol oplosbaar phosphorvrij eiwit, de tweede een verbinding van de eerste component met een phosphor bevattende stof. Zij is oplosbaar bij aanwezigheid van calciumionen. De derde component is nog rijker aan phosphor en geeft met calciumionen een amorf neerslag. De tweede component, die in de caseïne in

groote hoeveelheid aanwezig is, houdt ook in calcium bevattende oplossing de derde component in oplossing. Zij werkt als „Schützkolloid". Door de inwerking van het lebferment echter wordt de phosphor bevattende groep van de tweede component afgeplitst. De hierdoor ontstane groote hoeveelheid van de eerste component is niet in staat de calciumverbinding van de derde component in oplossing te houden, zoodat deze neerslaat, terwijl tevens de eerste component zelf uitvlokt.

Dat één of meer van de oorspronkelijke caseïne componenten bij het uitvlokken in oplossing blijft, is heel aanvaardbaar. Inderdaad is men thans ook wel overtuigd van het voorkomen van de door Mej. van Herwerden gevonden stof, die tegenwoordig gewoonlijk het wei-eiwit genoemd wordt. Met zekerheid is hydrolytische splitsing van eiwit door lebferment echter nog niet aangetoond. Ook Linderstrøm-Lang's medewerker Holter, die het met uiterst verfijnde methodiek probeerde, heeft geen afdoende beslissing kunnen brengen. De splitsing kwam nauwelijks boven de proeffout uit. Toch begrijpen wij nu, dat pepsine en andere eitwitsplitsende enzymen ook stremming teweeg kunnen brengen. Oppervlakkige aantasting van de tweede component van de caseïne, om het even of zij door lebferment of een eiwitsplitsend ferment teweeg gebracht wordt, zal steeds maken, dat zij niet meer als „Schützkolloid" kan dienen.

Het behoeft geen verwondering te baren, dat hierdoor aanvankelijk de meeningen der geleerden heftig botsten. Pekelharing's unitaristische standpunt is tenslotte onhoudbaar gebleken. De discussie over het lebvraagstuk, waaraan hij zoo'n groot aandeel nam, is evenwel een levendige noot in de ietwat dorre biochemische literatuur der jaren voor en tijdens den eersten wereldoorlog.

## HOOFDSTUK IV.

### KREATINE EN KREATININE.

Het kreatine is een der eerste stoffen, die in kristallijnen toestand uit de spieren van gewervelde dieren afgezonderd werden. Dit gelukte nl. in 1835 aan den Franschen scheikundige Chevreul, werkzaam aan het „Muséum National d'Histoire Naturelle" te Parijs, die zich later zoo grooten roem heeft verworven door zijn onderzoekingen over de vetten. Het kreatine komt in een concentratie van 0,3 à 0,4 % in de dwarsgestreepte spieren van gewervelde dieren voor, dus in vergelijking met de gehalten van natuurproducten aan vitamines en dergelijke stoffen, in betrekkelijk groote hoeveelheid. Doch de afscheiding dezer stof was voor dien tijd een prestatie, die niet onderdeed voor de afscheiding van een vitamine uit biologisch materiaal thans. De hulpmiddelen en de ervaringen, die den biochemicus een honderdtal jaren geleden ter beschikking stonden, kunnen immers geenszins met de onze vergeleken worden. De verdienste van Chevreul springt nog des te duidelijker in het oog, als men weet, dat het een man als Berzelius niet gelukte volgens het voorschrift van Chevreul de kristallen in handen te krijgen. Liebig had meer succes. Hij heeft het kreatine, nadat hij het geïsoleerd had, uitvoerig bestudeerd en er de elementaire samenstelling van vastgesteld. En sedertdien is het kreatine niet meer uit de belangstellingssfeer der biochemici verdwenen. Het lijkt zelfs of het aantal verhandelingen, dat er aan gewijd wordt, nog van jaar tot jaar toeneemt.

Het kreatine is het methylguanidino-azijnzuur. In nauw chemisch en physiologisch verband ermede staat het kreatinine, een verbinding, die uit het kreatine ontstaat door uittreding van een molecule water tusschen de eindstandige carboxyl- en aminogroepen. Die stof werd ook reeds door Liebig ontdekt. Hij verkreeg

haar door een kreatine oplossing met zoutzuur te koken en naderhand gelukte het hem haar uit urine te isoleeren. En natuurlijk liet de groote analyticus Liebig niet na, ook van haar de elementaire samenstelling te bepalen, waarbij hij reeds met zekerheid vaststelde, dat het verschil tusschen kreatine en kreatinine slechts bestaat uit één molecule water. Beide stoffen vormden één der voornaamste onderwerpen van een boek van zijn hand, dat in 1847 onder den titel „Researches on the Chemistry of Food" in Londen verscheen.

Een ook zeer belangrijk jaartal in de geschiedenis van kreatine en kreatinine is 1886, het jaar waarin de Russische biochemicus Jaffé een specifieke kleurreactie op het kreatinine ontdekte, nl. deze, dat zich in een waterige kreatinine oplossing na toevoeging van loog en pikrinezuur een oranje kleur ontwikkelt. Geheel tot zijn recht kwam deze ontdekking echter pas na 1904, het jaar waarin de door zijn vele methoden voor physiologisch- en klinisch-chemisch onderzoek zoo bekend geworden Amerikaan Otto Folin van deze reactie gebruik maakte voor een colorimetrische methode voor kreatinine bepaling. De intensiteit van de oranje kleur, optredende bij de reactie van Jaffé, bleek nl. evenredig te zijn met de hoeveelheid kreatinine. Het was in dezen tijd, dat over het algemeen de van oudsher bekende gravimetrische en titrimetrische methoden der analytische chemie, vooral door toedoen van Folin concurrentie kregen van colorimetrische methoden. Deze waren dikwijls veel specifieker en steeds minder tijdroovend en zij bleken vaak ongelooflijk veel gevoeliger te zijn dan de eerstgenoemde in haar klassieke uitvoering. Zoo was het ook in het geval van het kreatinine en een gevolg van de bekendmaking van de methode van Folin was dan ook een sterke vermeerdering van het aantal biologische en medische onderzoekingen over kreatine. Beide stoffen moeten ook hier weer in één adem genoemd worden, want de toepassing van Folin's methode bleef niet tot het kreatinine beperkt. Het kreatine kan immers, zooals wij reeds zagen, door verhitting van haar oplossingen met zoutzuur in kreatinine worden omgezet. Deze reactie verloopt quantitatief. Men verhit bijv. een oplossing van kreatine in ongeveer normaal zoutzuur een half uur in een autoclaaf op 115° C. en past dan de methode van Folin toe.

Op deze manier nu zijn er sedert 1904 tallooze onderzoekingen gedaan over de genese van kreatine en kreatinine, d.w.z. over de

vraag, uit welke stoffen zij in het dierlijke organisme ontstaan, in het bijzonder of kreatinine uit kreatine ontstaat of omgekeerd, of wel beide verbindingen onafhankelijk van elkaar gevormd worden. Hiermede ging natuurlijk gepaard de vraag, in welk orgaan of welke organen een eventueele synthese plaats heeft. Blijkens het voorkomen van kreatinine en in mindere mate van kreatine in urine heeft het lichaam behoefte aan verwijdering dezer stoffen. Men heeft zich in verband hiermede afgevraagd, of het lichaam zich daarnaast ook door afbraak van een teveel aan deze verbindingen bevrijdt, en zoo ja, welke enzymen daarbij betrokken zijn. En zoo zouden er nog vele vragen genoemd kunnen worden, die de aandacht van physiologen en medici trokken. Vooral heeft zich echter in de laatste twintig jaren het onderzoek toegespitst op de physiologische werking dezer verbindingen. De richting hiervan is in hoofdzaak bepaald door een ontdekking van zeer groote draagwijdte uit het jaar 1926. Toen ontdekten nl. vrijwel gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar Fiske en Subbarow in Amerika en P. en G. Eggleton in Schotland in spieren van gewervelde dieren een labiele verbinding van kreatine en phosphorzuur, het kreatinephosphorzuur, dikwijls ook genoemd phosphageen. Deze stof bleek voor een meer of minder groot deel de moedersubstantie te zijn van het vrije phosphorzuur, dat men onder bepaalde omstandigheden bij de prikkeling van skeletspieren der vertebrata zag ontstaan. Zij vindt in de spieren der invertebrata haar analogon in het argininephosphorzuur. Het aminozuur arginine heeft evenals het kreatine een guanidinogroep. De phosphorzure verbindingen komen in beide gevallen op deze wijze tot stand, dat een molecule water uittreedt tusschen een molecule phosphorzuur en de aminogroep van het guanidinedeel van het molecule kreatine of arginine. Beide phosphagenen zijn gebleken van groote beteekenis te zijn voor het ingewikkelde samenstel van chemische reacties, dat de energie levert voor de snelle contracties der dwarsgestreepte spieren.

Het werk van Pekelharing en zijn leerling Van Hoogenhuyze over het kreatinegehalte der dwarsgestreepte spieren, dat besloten ligt tusschen de jaren 1910 en 1916, heeft, hoewel het aanvankelijk zeer de aandacht trok, nog geen verreikende gevolgen gehad voor onze opvattingen over de chemische grondslagen van de verschillende verrichtingen der spieren. Toch lijkt het mij niet onwaarschijnlijk, dat het nog eens zal blijken van groote

beteekenis te zijn. Men hoort het de laatste jaren nog slechts zelden noemen. In de in 1943 verschenen monographie „Creatine and Creatinine Metabolism" van den Amerikaan Beard, die zich zelf sinds vele jaren aan het onderzoek dezer verbindingen wijdt, zal men den naam Pekelharing tevergeefs zoeken. Dit zou, ware dit overzicht een twintigtal jaren eerder verschenen, ongetwijfeld anders geweest zijn. Dan zou er zeker een geheel hoofdstuk gewijd zijn aan zijn werk en dat van vele anderen, dat in het zijne zijn oorsprong heeft gevonden. Deze gang van zaken moet voor een groot deel hierdoor verklaard worden, dat verscheidene onderzoekers, die de proeven van Pekelharing en Van Hoogenhuyze herhaald hebben, deze niet, of slechts ten deele hebben kunnen bevestigen. En toch kan men zich, zooals steeds bij de lezing van de artikelen van Pekelharing en zijn medewerkers, niet aan den indruk onttrekken, dat hun proeven met de grootste zorgvuldigheid uitgevoerd zijn. Dikwijls blijken de uit oudere onderzoekingen getrokken conclusies onjuist te zijn, doordat zij gebaseerd zijn op een te spaarzaam waarnemingsmateriaal. Men lette niet voldoende op de steeds voorkomende biologische strooiïng der individueele uitkomsten. Dit is hier echter zeker niet het geval. De uitkomsten der kreatinebepalingen van Pekelharing en Van Hoogenhuyze als onvervalscht beschouwende — en wie mag deze mannen van eenigen vorm van fraude verdenken! — is geen andere gevolgtrekking uit hun getallenmateriaal mogelijk dan zij maakten. Gezien de tegenstrijdige uitkomsten van anderen, die een even goeden naam als wetenschappelijk werker hadden op te houden, onder wie in de eerste plaats Riesser genoemd moet worden, lijkt het alleszins de moeite waard, het gezamenlijke werk van hen allen nog eens aan een volledige revisie te onderwerpen. Zelfs al mocht dan inderdaad een groot deel van Pekelharing's uitkomsten niet bevestigd worden en bleef er slechts een klein deel van bestaan, en al zou men deze ook geheel anders moeten interpreteeren dan in Pekelharing's tijd voor de hand lag, dan nog zou dit resultaat aanzienlijk kunnen bijdragen tot ons inzicht in het tot stand komen van bepaalde verkortingstoestanden van de spier.

De in het laboratorium van Pekelharing verrichte onderzoekingen over kreatine en kreatinine vingen in 1905, vrijwel onmiddellijk na de publicatie van de methode van Folin, aan met het werk van zijn leerlingen Verploegh en Van Hoogenhuyze over

de uitscheiding dezer verbindingen in de urine bij gezonde menschen en bij zieken. Zij vonden o.a. dat des nachts minder wordt uitgescheiden dan des daags en, geheel afgezien van het verschil tusschen dag en nacht, opvallend weinig door oude menschen en door patiënten met verlamming van een deel der spieren. Deze vondsten leidden Pekelharing tot de veronderstelling, dat er een verband zou bestaan tusschen de kreatine-kreatinine uitscheiding en den spiertonus. Spiertonus is een ietwat vaag begrip. Wat men er onder verstaat, kan men als volgt duidelijk maken. Men neme een geïsoleerde spier van een achterpoot van een kikker en bevestige deze met het eene uiteinde aan een vast ophangpunt. De spier, die eerst slap neerhangt, trekt bij elke electrische prikkeling snel en krachtig samen. Nu bevestige men, nadat zich de spier weer ontspannen heeft, ook het tweede uiteinde aan een vast punt. Bij prikkeling wil de spier zich weer samentrekken maar kan dit nu natuurlijk niet doen. Maar wel kan men gemakkelijk waarnemen, dat zich een aanzienlijke spanning in de spier ontwikkelt, d.w.z. de spier trekt krachtig aan de beide vaste bevestigingspunten. Dit zijn voorbeelden van snel tot stand komende en kort durende spanningstoestanden, welke zich in meer of minder zuiveren vorm ook voordoen bij de bewegingen van een dier. Maar er zijn ook nog andere spanningstoestanden, die veel langer blijven voortbestaan. Of er in vivo ooit volkomen ontspannen spieren voorkomen, is onzeker. Wel is zeker, dat er bij een dier dat zich niet beweegt nog groote verschillen zijn in den spanningstoestand van verschillende spieren. Welke spieren de sterkste spanning of verkorting hebben, hangt af van de lichaamshouding. Bij een mens of dier, dat zoo gemakkelijk mogelijk ligt, zal de spanning van vele spieren zeker kleiner zijn dan bij een zittend of staand individu. Die lang aanhoudende onwillekeurige spanning, waarin zich in rust vele spieren bevinden en die iets geheel anders is dan de spanning, die optreedt bij bewegingen, noemt men den tonus van een spier. Zij wordt geregeld van het centrale zenuwstelsel uit. Bij onthersening van een proefdier gaan de spieren in een krampachtigen tonustoestand over. Zenuwdoorsnijding van een bepaalde spier leidt tot verslapping van die spier.

Pekelharing en Van Hoogenhuyze gaan op grond van de zoojuist genoemde vondsten over de kreatine-kreatinine uitscheiding in de urine uit van de veronderstelling, dat spieren in tonus een

hooger kreatine gehalte zullen hebben dan verslapte spieren. Zij stellen zich ten doel dit door kreatine bepalingen in spieren te bewijzen. Zij voeren hun proeven uit met de spieren der achterpooten van konijnen en kikkers, waarbij zij telkens de spieren van één poot in den normalen toestand laten en de spieren van den anderen poot in een sterker dan normalen tonus brengen of wel door zenuwdoorsnijding abnormaal doen verslappen. Bij de eerste met konijnen verrichte proeven verkregen zij sterk wisselende uitkomsten, die hierdoor bleken te worden veroorzaakt, dat roode spieren minder kreatine bevatten dan witte, nl. ongeveer 3 tegen 4 mg per g spier.

Toen zij steeds gingen werken met den M. gastrocnemius werd regelmatig gevonden, dat drie dagen na de ischiadicus doorsnijding de hierdoor verslapte spier per g tot bijna 1 mg kreatine minder bevatte dan de symmetrische spier met intacte zenuw. Zij beseften echter, dat het verlaagde kreatine-gehalte ook een degeneratie verschijnsel zou kunnen zijn als gevolg van de zenuwdoorsnijding, want inderdaad was het gewicht der spier in de drie dagen, die lagen tusschen de doorsnijding en de kreatine bepaling, reeds afgenomen. Ook kon de doorbloeding van de spier tengevolge van de zenuwdoorsnijding veranderd zijn en dit zou de toe- en afvoer van kreatine op oncontrôleerbare wijze kunnen beïnvloeden. Zij dachten er dan ook reeds over de proeven met warmbloedige dieren te staken en over te gaan op kikkers, waarbij zich deze bezwaren tegen zenuwdoorsnijding veel minder doen gelden, toen Pekelharing's collega Magnus zijn aandacht vestigde op de methode van Sherrington, volgens welke men ook bij warmbloedigen onder vermijding van de genoemde complicaties symmetrische spieren van één individu in verschillenden tonus toestand kan brengen. Sherrington had namelijk gevonden, dat doorsnijding van den hersenstam in de buurt van de achterste corpora quadrigemina in korten tijd leidt tot de zoogen. onthersenings-stijfheid van vele spieren, maar dat het ontstaan hiervan afhankelijk is van impulsen, die in de aangetaste lichaamsdeelen zelf ontstaan en door centripetale zenuwen naar het ruggemerg worden geleid. Worden dus na de onthersening de bij een bepaalde spiergroep behoorende achterste ruggemergswortels doorgesneden, dan zal bij deze spieren de stijfheid achterwege blijven. Door Magnus werden nu op de aangegeven wijze een vijftal katten geopereerd en wel zoodanig, dat de spieren van één voorpoot een

sterken tonus kregen en die van den anderen voorpoot slap bleven. Ook thans werd door Pekelharing en Van Hoogenhuyze zonder uitzondering een verschil van ruim 0,2 tot ruim 0,6 mg op een totaal kreatinegehalte van 3 à 4 mg per g spier gevonden ten gunste van de spier die in den sterksten tonus verkeerde.

De nu volgende proeven met kikkers leverden een fraai bewijs op voor het verschil tusschen snelle contractie en tonus. In de eerste plaats werden vergeleken de spieren van de beide achterpooten, waarbij die van den eenen in rust gelaten en die van den anderen door electrische prikkeling tot een reeks van snelle contracties gebracht werden. De verschillen bedroegen steeds minder dan 0,1 mg per g spier, d.w.z. zij vielen niet of nauwelijks buiten de waarnemingsfouten en zij waren voor den geprikkelden poot afwisselend positief of negatief. Werd daarentegen de ischiadicus van één poot doorgesneden, dan was er drie dagen nadien weer een zeer duidelijk verschil in kreatinegehalte ten gunste van den niet verslapten poot. Ook bij de opwekking van stijfheid in kikkerspieren in vitro door veratrine, nicotine, chloorcalcium, rhodaannatrium en coffeïne, alsmede bij warmterigor of lijkverstijving werd zonder uitzondering een verhooging van het kreatinegehalte van dezelfde grootte-orde gevonden. Hierbij moet worden opgemerkt dat indompeling van de spieren in een Ringer-oplossing, die de genoemde vergiften bevatte, op zichzelf niet voldoende was om een verhoogd kreatinegehalte teweeg te brengen. De spieren moeten, geplaatst in het bad, door prikkeling in rigor gebracht worden.

Het is wel merkwaardig, dat de onderzoekers al deze vormen van rigor met den physiologischen spiertonus gelijk stellen. Zij zeggen bijv.: „Wij hebben de spieren blootgesteld aan de werking van stoffen van zeer uiteenloopenden aard, die echter alle hierin overeenstemmen, dat zij den tonus opwekken." Maar zij doen dan ook niet meer dan het feit vaststellen, dat in al deze verkortingstoestanden het kreatinegehalte verhoogd is. Zij houden geen bespiegelingen over de physiologische beteekenis van het kreatine voor het tot stand komen van de verkorting. Dat een dergelijke stof een essentieele rol kan spelen in het energie leverende proces, dat de verkorting teweeg brengt, wellicht juist gevormd wordt ten behoeve van het ontstaan van den tonus, schijnt nog buiten den gezichtskring van dien tijd te liggen. Het kreatine is voor Pekelharing een afvalproduct, dat in bepaalde toestanden

van de spier in grootere hoeveelheid ontstaat dan in andere en zoo snel mogelijk uit het lichaam verwijderd moet worden. De stoffen, waar het uitsluitend op aan komt, zijn die, welke in groote hoeveelheden in de weefsels voorkomen, eiwit, koolhydraat, vet. Deze leveren door hun oxydatie de energie, benoodigd voor de levensprocessen. Pekelharing en Van Hoogenhuyze besluiten bijv. een mededeeling, opgenomen in het verslag van de zitting der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam van den 23sten Mei 1916, met de woorden: „Wij meenen dus in de hier medegedeelde waarnemingen een bevestiging te mogen zien van de vroeger door ons, op grond van proefnemingen van verschillenden aard, opgevatte meening, dat, terwijl bij de snelle contractie der spier, stikstofvrije stoffen worden verbruikt, bij een andere werking van de spiervezel, bij den tonus, stikstofhoudende stoffen, waaruit kreatine ontstaat, worden omgezet". Onder stikstofhoudende stoffen worden blijkbaar eiwitten versaan, want in de uitvoerige verhandeling in het „Zeitschrift für Physiologische Chemie" van 1910 lezen wij: „Die Untersuchungen der letzten Jahre haben zu der Annahme geführt, dasz beim Eiweiszverbrauch in den Geweben der Wirbeltiere Kreatin ensteht."

Het is in dien gedachtengang begrijpelijk, dat Pekelharing vermoedt, dat verhoogde tonus der spieren met een verhoogde uitscheiding van kreatine of kreatinine in de urine gepaard moet gaan, of er door gevolgd moet worden. Het aantoonen hiervan is het onderwerp van een onderzoek, dat in 1911 onder zijn leiding door Harkink wordt verricht. Hierbij vergelijkt deze zijn eigen kreatinine uitscheiding bij gewone laboratorium werkzaamheden en bij het staan in de militaire houding. Inderdaad werd in het laatste geval meer uitgescheiden. Men zou tegen de bewijskracht der gepubliceerde getallen slechts kunnen inbrengen, dat het aantal verrichte proeven niet al te groot is.

Al het werk van Pekelharing overziende, blijkt dat in geen enkel geval een uitkomst werd verkregen strijdig met de opvatting, dat het kreatinegehalte bij den tonus verhoogd is. Het grootste deel dezer onderzoekingen werd omstreeks 1910 verricht. Na 1911 zien wij eenige jaren lang hierover geen mededeelingen van zijn hand meer verschijnen. Blijkbaar echter heeft het vraagstuk Van Hoogenhuyze en hem toch niet losgelaten, want in 1916 verschijnt de reeds even genoemde verhandeling in de Verslagen der Akademie. Dit stuk is, hoewel het geen principieel nieuwe

gezichtspunten opent ten aanzien van het verband tusschen kreatinegehalte en tonus der spieren, van belang wegens de scherpzinnigheid waarmede bij de proeven optredende complicaties ontward worden.

De schrijvers gaan in dit stuk uit van eenige kreatinebepalingen die zij hebben verricht in spieren van een kat, bij welke aan de linkerzijde de 5e, 6e, 7e en 8e achterwortel aan den hals en de 1e, 2e en 3e achterwortel aan het borstgedeelte van het ruggemerg extra-duraal doorgesneden waren. Na de genezing van de wond was de linker voorpoot gevoelloos en slap gebleven, maar desondanks werd het dier niet gehinderd in het maken van de gewone bewegingen met dien poot. Pekelharing en Van Hoogenhuyze hadden nu bij dit dier in de Mm. triceps en biceps trachii, links en rechts, het kreatinegehalte bepaald en gevonden, dat dit volgens de verwachting in de spieren van den linker, dus den gevoelloozen slappen poot iets lager was dan dat van de spieren van den normalen, rechter poot, maar ook de uitkomsten voor den laatsten poot lagen aanzienlijk lager dan de vroeger bij normale kattenspieren verkregene. De gehalten waren nu:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Triceps, | rechts | 2,133 mg/g, | links | 1,953 mg/g, |
| Biceps, | „ | 2,310 mg/g, | „ | 2,140 mg/g. |

Vroeger werd voor den M. triceps als gemiddelde van 5 gevallen gevonden: 3,397 mg/g, max. 3,902, min. 2,963.

Ter verklaring van dit verschil tusschen de laatste bepalingen en de vroeger verrichte denken zij aan de toevallige omstandigheid, dat de laatste kat twee weken in een konijnenhok opgesloten geweest was. Zou de hiermede gepaard gaande belemmering van de bewegingen niet geleid kunnen hebben tot een vermindering van den spiertonus in het algemeen, die zich kenbaar maakte door een verlaagd kreatinegehalte ook in de normaal geïnnerveerde spieren? Wanneer dit zoo zou zijn, zou men nog niet de gevolgtrekking moeten maken, dat dus ook bij een tam konijn, dat gewoon is zijn leven in een hok door te brengen, het kreatinegehalte zijner spieren abnormaal laag is, want een konijn blijft steeds in zittende houding, waarbij talrijke, zoo niet alle spieren in spanning zullen blijven. Bij een kat is dit echter heel anders. Als een kat opgesloten wordt, zal zij, nadat de eerste onrust voorbij is, gaan liggen en het grootste deel van den in gevangenschap

doorgebrachten tijd op die wijze doorbrengen. Hierbij zullen practisch alle spieren ontspannen worden. Het zou dus niet verwonderlijk zijn als alleen reeds door dit vele liggen het kreatinegehalte van de spieren van de opgesloten kat verlaagd was in vergelijking met een kat, die vrij kon rondloopen. Om deze hypothese op de proef te stellen, werd nu een proef gedaan met drie katten, waarvan er één vrij mocht rondloopen en de twee andere twee, resp. drie weken in een klein hokje werden opgesloten. Doch ziet, de kreatinegehalten van de M. triceps trachii stemden nu voor alle drie de katten, dus ook voor de opgesloten kat, overeen met de vroeger gevonden hooge waarde, t.w.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I. één week rondgeloopen .. | links | 3,400, | rechts | 3,460 mg/g |
| II. twee weken opgesloten .. | „ | 3,730, | „ | 3,660 mg/g |
| III. drie weken opgesloten .... | „ | 3,502, | „ | 3,446 mg/g |

Weer stonden de onderzoekers voor een verrassing, doch weer leidde schrander overleg hen tot een volgend experiment, dat hen weer een stapje dichter bij de oplossing van het vraagstuk zou brengen.

De eerste proef, die met de gedenerveerde kat, was gedaan in de eerste helft van September, de tweede in October. Beide keeren waren de dieren in een kelderruimte geweest, met des daags openstaand venster. Zou het temperatuurverschil tusschen begin September en October niet de oorzaak van het verschil in uitkomsten tusschen de twee proeven kunnen zijn? Bij navraag in De Bilt bleek de gemiddelde temperatuur van 1—20 September 1915 15,5° C, met een maximum van 19,5° en een minimum van 9° C, geweest te zijn, terwijl de gemiddelde temperatuur in October 8° C, met een maximum van 12° en een minimum van 4°, was geweest.

Zou het hoogere kreatinegehalte van de spieren van de opgesloten kat in October ook samen kunnen hangen met de hoogere stofwisseling, waarmede bij warmbloedige dieren een lagere temperatuur van de omgeving gepaard gaat? Deze vraag leidde tot de volgende proef met vijf katten, waarbij de kamertemperatuur op 15° gehouden werd. De eerste kat mocht gedurende 10 dagen vrij rondloopen, terwijl de overige van 1 tot 4 weken in een konijnenhok opgesloten werden. De uitkomsten van de kreatine bepalingen in den M. triceps trachii waren de volgende:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| I. | 10 dagen rondgeloopen .... | links | 3,348, | rechts | 3,282 mg/g |
| II. | 1 week opgesloten ...... | „ | 3,150, | „ | 3,200 mg/g |
| III. | 2 weken opgesloten .... | „ | 3,118, | „ | 2,952 mg/g |
| IV. | 2 weken opgesloten .... | „ | 2,870, | „ | 2,830 mg/g |
| V. | 4 weken opgesloten .... | „ | 2,830, | „ | 2,740 mg/g |

Verder mocht een kat, die twee weken bij 15° C opgesloten geweest was, nog eens 9 dagen bij dezelfde temperatuur rondloopen en toen werd gevonden: links 3,620, rechts 3,680 mg/g.

Tenslotte werden nog eens drie katten bij 23° C opgesloten. In deze proef waren de uitkomsten van de bepalingen in den M.-triceps trachii:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| I. | 2 weken opgesloten .... | links | 2,900, | rechts | 2,990 mg/g |
| II. | 3 weken opgesloten .... | „ | 2,670, | „ | 2,620 mg/g |
| III. | 3 weken opgesloten .... | „ | 2,530, | „ | 2,570 mg/g |

Hiermede was dus de invloed van de temperatuur van de omgeving op het kreatinegehalte der spieren van dieren in rust wel waarschijnlijk geworden.

Bovendien had dit onderzoek nog fraai contrôlemateriaal opgeleverd, dat aantoonde, dat, wanneer de rechter- en linkerpoot in gelijken toestand verkeerden, ook gelijke kreatinegehalten in de overeenkomstige spieren van beide pooten gevonden werden.

## HOOFDSTUK V.

### DE VOEDING.

Hoevele malen heeft men niet reeds tegenover elkaar gesteld de klassieke en de moderne voedingsleer. Het is haast overbodig hieraan nog weer woorden te wijden. Doch wanneer men een figuur als Pekelharing behandelt, die op de grens van die twee tijdvakken staat, is men wel gedwongen deze tegenstelling nog eens weer op den voorgrond te schuiven. De klassieke voedingsleer, wier meest typische vertegenwoordigers menschen als Voit en de jonge Rubner in Duitschland en Atwater in Amerika waren, stond in Pekelharing's jeugd in vollen wasdom. Het was de tijd, waarin men de mineralen en de eiwitten, koolhydraten en vetten als de eenige belangrijke voedingsstoffen beschouwde. Uitsluitend deze stoffen zouden noodig zijn voor den opbouw van het dierlijk lichaam. De genoemde organische bestanddeelen zouden echter niet slechts bouwstof zijn, doch tengevolge van hun verbranding ook de energie voor de levensverrichtingen leveren. Wat de minerale voedingsbestanddeelen betrof gaf men uitsluitend aandacht aan het calcium en den phosphor voor de vorming van de beenderen en aan het natrium, kalium, ijzer en meer van dergelijke veel verbreide elementen, die in betrekkelijk groote hoeveelheden in weefsels en lichaamsvloeistoffen voorkomen. Hiertegenover behoeft men slechts de woorden oligo- of sporenelementen en vitamines neer te schrijven om het markante verschil met de hedendaagsche voedingsleer aan te duiden.

Pekelharing's naam is ten nauwste verbonden aan den oorsprong van de leer der vitamines. De uitzending van Pekelharing en Winkler naar Nederlandsch Oost-Indië voor de bestudeering van de beri beri heeft wel niet onmiddellijk tot de ontdekking van het eerste vitamine gevoerd, doch is daartoe wel de aanlei-

ding geweest. Het verhaal van den aan de expeditie toegevoegden Officier van Gezondheid Chr. Eijkman, die na den terugkeer van de leiders naar Nederland in Indië achterbleef en in 1896 zijn fundamenteele ontdekking deed door proeven met kippen, is reeds in het eerste deel van dit boek gedaan. Ik kan mij hier dus van onthouden. Evenmin zal ik nogmaals verhalen — het is reeds zoo dikwijls gedaan — hoe Vorderman en Grijns het werk van Eijkman voortzetten en de laatste zich in 1901 een denkbeeld van de beteekenis van het anti-neuritische vitamine vormde, dat thans nog aanvaardbaar is. Bij dit alles is Pekelharing niet rechtstreeks betrokken geweest, doch hij moet een der eersten geweest zijn, die het belang van sporen van onbekende stoffen in de voeding beseft en daar uitgebreide proeven over gedaan heeft. Een uitvoerige publicatie over deze onderzoekingen is nooit verschenen. Zij zijn slechts aan de vergetelheid ontrukt door een uiterst beknopt verslag, voorkomende in een op 3 Juli 1905 te Amsterdam gehouden rede voor de Nederlandsche Maatschappij ter Bevordering der Geneeskunst. Zij hadden groote overeenkomst met proeven uitgevoerd door twee leerlingen van den Bazelschen physioloog Bunge. Lunin had op diens aansporing in 1881 den invloed onderzocht van de zouten van de melk op den levensduur van muizen, die gevoerd werden met caseïne, die door uitwasschen zoo goed mogelijk van zouten bevrijd was, doch nog wel vet bevatte, en rietsuiker. De dieren bleven, ondanks de toevoeging van zouten, slechts ongeveer dertig dagen in leven. Van de muizen, die gevoed waren uitsluitend met ingedampte melk, waren er na twee en een halve maand nog twee in zeer goede conditie, terwijl er één door toevallige omstandigheden na 47 dagen gestorven was. Hij concludeerde daaruit, „dasz in der Milch auszer dem Casein, Fett, Milchzucker und den Salzen noch andere Stoffe sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich sind. Diesen Stoffen nachzuspüren und ihre Bedeutung für die Ernährung zu erforschen wäre eine Untersuchung von hohem Interesse".

In een onderzoek over de voor Bunge zeer belangwekkende vraag in welken vorm het ijzer wordt geresorbeerd, voegde Socin in 1890 aan voedsels, bestaande uit plasma eiwit, zetmeel, vet en zouten, ijzer in verschillenden bindingsvorm toe. Hij deed evenals Lunin de ervaring op, dat muizen op een dergelijk kunstmatig voedsel slechts korten tijd in leven bleven. Gaf hij de dieren echter eidooier, vermengd met een weinig zetmeel en cellulose,

te eten, dan leefden zij veel langer. Hij besluit: „Es musz unbedingt in der (künstlichen) Nahrung etwas gefehlt haben, aber dieses Etwas ist uns zur Stunde noch vollständig unbekannt. Ist es eine Fettart? Ist es eine lecithinartige Verbindung, d.h. eine organische Phorsphorverbindung? Sind die anorganischen Salze vielleicht nur in Verbindung mit organischen Stoffen resorbirbar? oder endlich, was das wahrscheinlichste ist, sind vielleicht nicht alle Eiweiszarten gleichwerthig und sind einzelne dieser Verbindungen zum Leben absolut nothwendig und durch andere ihnen chemisch noch so nahe stehende nicht vertretbar?

Die Lösung dieser Frage muszte als zu weitführend verschoben werden; aber die in Milch und Eidotter sicherlich enthaltenen Stoffe in nicht allzu langer Zeit aufzufunden wird hoffentlich gelingen."

Hoe weinig de beteekenis van deze uitkomsten begrepen werd, blijkt wel hieruit, dat tusschen de onderzoekingen van Lunin en Socin tien jaren liggen, zonder dat men er op terugkwam, dat ook Socin slechts toevallig tot een bevestiging van Lunin's bevindingen geleid werd en na Socin nog eens weer vijftien jaren verstreken, zonder dat men in de literatuur iets over het vraagstuk zag verschijnen. Zelfs Bunge liet geen van zijn leerlingen een poging wagen iets meer te weten te komen over die stof, die van zoo groot belang moest zijn voor het in leven blijven van een dier. De reeds genoemde voordracht van Pekelharing uit het jaar 1905 nu handelt in hoofdzaak over een voedingspraeparaat Somatose, waaraan velen in dien tijd groote voedingswaarde toeschreven. Deze praeparaten bestonden hoofdzakelijk uit eiwit. Uit het geheele betoog van Pekelharing blijkt onmiddellijk, dat hij zeer sceptisch stond tegenover deze dure, zuiver en alleen uit winstbejag op de markt gebrachte praeparaten, aan wier vervaardiging iedere wetenschappelijke grondslag ontbrak. Maar toch durfde hij er op goede wetenschappelijke gronden a priori niet alle waarde aan ontzeggen. Men leze slechts het volgende citaat, dat tevens alles omvat wat Pekelharing over zijn eigen voedingsproeven in het licht heeft gegeven: „Door tal van geneeskundigen wordt verzekerd, dat juist de meest geliefde praeparaten den eetlust opwekken. Dat kan toch niet aan het eiwit worden toegeschreven. Was dat het geval, dan zou men toch niet alleen van plasmon, tropon, roboraat en dergelijke praeparaten, doch ook van het alledaagsche wit van een kippenei, hetzelfde

mogen verwachten. De toevoeging van enkele grammen licht verteerbaar eiwit aan het voedsel kan den algemeenen voedingstoestand een weinig verbeteren, maar een in het oog vallende opwekkende werking kan daarvan niet uitgaan.

Dit alles wijst aan, dat, zoo men inderdaad waarde mag hechten aan de ervaring omtrent den gunstigen invloed van sommige voedingspraeparaten, daarin behalve het eiwit, een bestanddeel aanwezig moet zijn, dat reeds in kleine hoeveelheid, in staat is de spijsvertering op te wekken en den voedingstoestand te verbeteren.

Men zegt veelal, dat ons voedsel voldoende is, wanneer het koolhydraten, vetten en sommige zouten in zekere hoeveelheden bevat. Er wordt over gestreden of het niet goed zou zijn wat minder eiwit dan 118 gram daags, de hoeveelheid voor Voit voor een volwassen, gezond man wenschelijk geacht, te nemen en het ontbrekende door wat vet en koolhydraten aan te vullen, maar over andere stoffen, als onontbeerlijke bestanddeelen van het voedsel, wordt weinig gesproken. Toch heeft de physiologie reeds sedert geruimen tijd aangetoond, dat er in het voedsel, zal het aan zijn doel beantwoorden, nog iets anders moet zijn. Het is niet mogelijk een dier in het leven te houden door het met eiwit, vet, koolhydraat, de noodige zouten en water te voeden, al zijn de hoeveelheden van ieder dier stoffen ruim voldoende en al verkeeren de dieren overigens onder de gunstigste omstandigheden, wanneer men er voor zorgt, dat er in het voedsel van de andere bestanddeelen, die in alle natuurlijke voedingsmiddelen voorkomen, niets aanwezig is. Hetgeen door andere onderzoekers daaromtrent is medegedeeld, heb ik door eigen proeven bevestigd gevonden. Het is, uit den aard der zaak, voor de voedingsleer van het grootste belang, welke soort van stof het is, die men, behalve eiwit, vet en koolhydraat noodig heeft. Maar daar ligt juist de moeilijkheid. In melk komt zulk een stof voor. Wanneer men witte muizen voedt met brood gebakken uit caseïne, albumine, rijstmeel, reuzel en een mengsel van alle zouten, die in een voedsel behooren voor te komen, dan sterven, indien alleen water als drank gegeven wordt, de dieren aan gebrek. In de eerste dagen gaat het goed. Het brood wordt gretig geknabbeld en de muizen zien er gezond uit. Maar al spoedig vermageren zij, de eetlust wordt minder en binnen vier weken zijn alle dieren dood. Wordt echter in plaats van water, melk te drinken gegeven, dan

blijven zij gezond, ofschoon de hoeveelheid eiwit, melksuiker en vet, die zij met de melk opnemen, uiterst onbeduidend is in vergelijking met hetgeen het brood, waarmede zij gevoed worden, bevat. Het bestanddeel van de melk, dat de dieren in het leven houdt, komt ook nog voor in de wei, waaruit caseïne en vet verwijderd zijn. Tot dusverre hebben mijn, reeds sedert enkele jaren telkens weer herhaalde pogingen, om dit bestanddeel van de wei af te scheiden en nader te leeren kennen, geen bevredigenden uitslag opgeleverd. Daarover zal ik dus niet spreken. Mijn bedoeling is slechts, in het licht te stellen, dat er in de melk een nog onbekende stof voorkomt, die reeds in zeer kleine hoeveelheid, voor de voeding van overwegend belang is. Ontbreekt die stof, dan verliest het organisme het vermogen om de bekende hoofdbestanddeelen van het voedsel goed te gebruiken; de eetlust gaat verloren en bij schijnbaren overvloed, sterven de dieren van gebrek.

Het valt wel niet te betwijfelen, of zulk een stof komt niet alleen in de melk, maar ook in allerlei voedingsmiddelen van plantaardigen zoowel als van dierlijken oorsprong voor."

Wie de moeilijkheden kent, die op den weg liggen van den onderzoeker, die zich ten doel stelt een vitamine af te zonderen, verwondert zich er niet over, dat Pekelharing's pogingen om de onbekende stof af te zonderen, schipbreuk leden. Aan het door Pekelharing aan zijn muizen verstrekte basis-voedsel ontbreken, zoo weten wij thans, vele vitamines. Hoe beter hij geslaagd zou zijn in de zuivering van één van hen, des te kleiner zou het heilzame effect op den gezondheidstoestand der muizen geweest zijn. Onafwendbaar ware zijn conclusie geweest, dat hij de gezochte stof was kwijt geraakt. Ook de inrichting van zijn laboratorium stond verre beneden de eischen, die een dergelijke onderneming stelt. Latere onderzoekers zouden door tallooze, even vruchtelooze pogingen als deze, ervaring moeten opdoen vóór hun inspanning met succes bekroond werd. Dit werk van Pekelharing is inderdaad één der eerste schuchtere, maar uiterst belangrijke schreden, die van de klassieke naar de moderne biochemie leidden.

# *Pekelharing als Patholoog en Histoloog*

*door*

*P. Nieuwenhuijse*

## HOOFDSTUK I.

### INLEIDING.

Om de beteekenis van Pekelharing voor de Pathologie en de Histologie te kunnen schetsen, moeten we eerst nagaan hoe het met deze takken van wetenschap in zijn tijd was gesteld en welke vraagstukken aan de orde waren.

Men zou de wetenschap tot op zekere hoogte kunnen vergelijken met den verkenningsdienst van een oprukkend leger: een bepaald onderdeel kan op een gegeven oogenblik bemoeilijkt worden in zijn bewegingen en waarnemingen; ondanks herhaalde inspanning kan het geen vorderingen maken en voeren zijn waarnemingen slechts tot weinig resultaten totdat het, soms onverwacht, door den vooruitgang van een ander onderdeel geholpen wordt.

Zoo gaat het ook in het wetenschappelijke onderzoek en zoo zullen we het ook meermalen zien bij het werk van Pekelharing.

Een ernstige toestand ontstaat evenwel, wanneer er in het geheele leger een verkeerde geest komt, zoodanig dat het groote doel uit het oog wordt verloren en persoonlijk initiatief wordt verbruikt in onderlinge, nuttelooze twisten. Dan treedt een algemeene verslapping en stilstand in van een zeer langen duur en het is zeer moeilijk in zoo'n tijd het geheel weer op gang te brengen.

Een dergelijke toestand nu was aanwezig in de geneeskundige wetenschap omstreeks het begin van de vorige eeuw.

De oeroude leer van de lichaamsvochten (de zoogenaamde humoraalpathologie) was volkomen onvruchtbaar geworden en was nauwelijks nog met den naam wetenschap te betitelen.

De practijk der geneeskunde bestond in hoofdzaak uit het opvolgen van voorschriften van beroemde mannen uit lang vervlogen tijden en het gebruiken van schoonklinkende namen, die meestal weinig te beteekenen hadden.

Sommige geneeskundigen poogden wel is waar op lofwaardige wijze eigen ervaring te krijgen omtrent de werking van geneesmiddelen, maar door hun gemis aan inzicht in het wezen der ziekten kon dit streven geen vooruitgang van de geneeskunde opleveren. De beoefenaren van de geneeskundige wetenschap verrichtten geen zelfstandig onderzoek meer; ze hadden zich afgewend van de natuur en hadden daarmee het groote doel uit het oog verloren; ze bestreden elkander met theoretische beschouwingen; ze vonden hun bespiegelingen belangrijker dan de natuur zelve en velen begrepen zelfs niet eens, dat de wetenschap der geneeskunde in wezen een natuurwetenschap is.

Het werk van enkele anders gerichte geesten vond geen vertrouwen of kreeg geen aandacht en zoo was er een toestand ingetreden van verslapping, stilstand en traditie, die alleen door zeer bijzondere invloeden kon worden overwonnen.

Het is moeilijk na te gaan, welke de oorzaken zijn geweest, die de omwenteling hebben teweeg gebracht; waarschijnlijk is de opbloei der scheikunde door het werk van Lavoisier en die van de natuurwetenschappen in het algemeen hierop van invloed geweest.

In ieder geval was het ten tijde van de Fransche revolutie, dat in den bestaanden toestand verandering kwam: Een jeugdig Fransch medicus, Xavier Bichat, met het vuur der revolutie bezield, brak met alle tradities en begon een zelfstandig natuuronderzoek op het gebied der weefselleer.

Hij had zich een min of meer scheikundige voorstelling van den bouw der levende natuur gevormd en poogde nu de elementen te vinden, waaruit de dierlijke weefsels zouden zijn opgebouwd.

In een ongeloofelijk korten tijd onderzocht hij daartoe honderden lijken en een groot aantal levende dieren. Zonder microscoop, maar door zorgvuldig praepareeren, leerde hij inderdaad een groot aantal weefsels onderscheiden; hij beschreef hun eigenschappen en bracht deze in verband met de waargenomen ziekteverschijnselen.

Hoewel het onderzoek van dezen, reeds op 30-jarigen leeftijd gestorven, pionier van de hervorming der geneeskunde, uit den aard der zaak, slechts een voorloopig karakter droeg, is hij daarmee toch de grondvester geworden van de histologie en het is merkwaardig, dat hij dit geworden is zonder een microscoop gebruikt te hebben.

Het spreekt van zelf, dat men tegen dit revolutionaire optreden veel bezwaren had en dat zijn publicaties aanleiding gaven tot veel critiek. De loop van dezen strijd doet niet ter zake; het belangrijke was, dat met de traditie werd gebroken en dat het voorbeeld werd gegeven tot zelfstandig onderzoek.

Een tweede aanval op de oude sleur in de geneeskunde kwam uit Weenen; de bekende patholoog-anatoom Rokitansky poogde daar met behulp van een zeer groot aantal zorgvuldig uitgevoerde lijkopeningen den zetel van verschillende ziekten op te sporen en hij kon aldus met nieuwe vondsten gewapend, critiek uitoefenen op de gangbare meeningen betreffende ziekteprocessen.

De uitkomsten van dit onderzoek, dat natuurlijk ook slechts een voorloopig karakter droeg, werden heftig bestreden door een anderen voorvechter der geneeskundige hervorming den zoo bekenden Rudolf Virchow.

Virchow, aan wien ten onrechte meermalen verweten is, dat hij te veel morphologisch dacht, doet zich hier juist kennen als een voorvechter van de leer der levensverrichtingen: de physiologie. Het begrip „ziekte", zooals deze grootmeester der pathologie dat in zijn betoog formuleerde en zooals we dat nog heden ten dage kunnen onderschrijven, luidt als volgt: „ziekte is geen zelfstandig bestaand iets waarvan men den zetel zou kunnen aanwijzen, maar onder ziekte moet men verstaan het leven onder veranderde omstandigheden en dit kan men alléén leeren kennen door zoowel den gezonden als den zieken mensch in al zijn levensuitingen te bestuderen." Hij vond het dan ook volkomen ongeoorloofd aard en zetel van de ziekten uitsluitend uit de gevonden veranderingen na den dood vast te stellen, zooals Rokitansky had pogen te doen.

Het zelfstandige natuuronderzoek van Rokitansky oogstte dus wel is waar geen grooten bijval, maar ook hij had hier nieuwe vondsten in de discussie gebracht en daardoor belangrijk bijgedragen om den menschelijken geest wakker te schudden.

Inmiddels was de omwenteling door verschillende onderzoekingen ook in andere landen verder gegaan en de gedachtenwisseling daarover gaf reeds aanleiding tot sterk veranderde opvattingen over het wezen der ziekten.

In Duitschland wilde men nu reeds dadelijk de vruchten daarvan plukken voor de practijk der geneeskunde; men meende reeds een zoodanig begrip van een aantal ziekten te hebben verkregen, dat

men ze rationeel zou kunnen behandelen en zoo werd in 1844 zelfs een tijdschrift opgericht met den suggestieven naam „Zeitschrift für rationelle Medicin" onder redactie van Henle en Pfeufer.

Het was alweer de strijdvaardige Rudolf Virchow, die den strijd aanbond tegen deze, volgens zijn meening, onverantwoordelijke wijze van handelen; de veranderde opvattingen, zoo schreef hij, waren immers nog niet rijp om ze als grondslagen voor de therapie te gebruiken. Men moest eerst veel meer feiten verzamelen over bouw en verrichtingen van den gezonden en den zieken mensch, het onderlinge verband van deze feiten uitvoerig bestuderen en eerst wanneer de daaruit ontstane meeningen goed gefundeerd waren, zou men ze als richtlijnen voor geneeskundig ingrijpen mogen gebruiken.

Om deze studie te bevorderen werd door Virchow in samenwerking met Reinhardt opgericht het zoo bekend geworden: „Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medicin", waarvan in 1847 de eerste band verscheen.

In ons land kwam de omwenteling iets later tot stand; onder de personen die hieraan hebben meegewerkt, wil ik slechts het volgende drietal noemen. In de eerste plaats was het onze beroemde scheikundige Gerrit Jan Mulder, de grondvester van de chemie der eiwitstoffen, die een zeer belangrijken invloed uitoefende op de studie van de samenstelling van dierlijke weefsels en op de physiologie in het algemeen; de tweede was de geniale Donders, die in zijn inaugureele rede (1848) de klacht uitte, dat het geneeskundige onderwijs hier te lande niet op de hoogte van den tijd was; „in Nederland", zoo zegt hij daarin, „worden nog geneeskundige studiën volbracht, zonder dat de grondslagen der physiologie van den gezonden en van den zieken mensch, de weefselleer en de ziektekundige ontleedkunde tot de verplichte lessen behooren"; in de derde plaats was het de begaafde natuuronderzoeker Jacob Moleschott, die in ons land niet voldoende weerklank vindende voor zijn revolutionaire denkbeelden, zich achtereenvolgens in Duitschland, Zwitserland en Italië vestigde en van daaruit scherpe critiek deed hooren op het onderwijs in de geneeskunde in Nederland.

Onze achterstand werd op schitterende wijze ingehaald, want met Donders aan het hoofd kreeg Nederland op het gebied der physiologie spoedig een internationale reputatie.

Physiologie was toen voor de geneeskunde het belangrijkste vak geworden en de histologie, die aanvankelijk bij de physiologie behoorde, werd later er van afgesplitst.

Hoe Pekelharing zelf den stand van de geneeskundige wetenschappen omstreeks 1850 zag, moge blijken uit zijn artikel bij het overlijden van Moleschott, waarin hij schreef: „Het midden dezer eeuw is een tijd van glorie geweest voor de biologische wetenschap. De weg om door te dringen tot de geheimen van het leven, was, na een periode van ronddwalen in een wereld van onvruchtbare bespiegeling, weergevonden. Een aantal mannen, krachtig van geest en helder van blik, togen aan den arbeid om den weg te banen, en verrasten de wereld met de schoonste ontdekkingen. Het werd ernst met den strijd tegen het aannemen van een mystieke levenskracht; hetgeen van de doode natuur bekend was geworden, werd met kracht gebruikt om door te dringen tot de verborgenheden van de levende; en — men moge dan ook soms in de eerste opgewondenheid wat spoedig verklaard hebben, wat bij nader toezien nog duister bleek — toch werd met een overweldigend aantal bewijzen aangetoond, dat ook de levende wezens voor den natuuronderzoeker toegankelijk zijn. De physiologie reikte aan de anatomie de hand, en steeg met haar tot een hoogte van waar zij een helder, verkwikkend licht kon doen uitstralen over het geheele gebied der geneeskundige wetenschappen".

De physiologie werkte in hooge mate bevruchtend op de andere takken van de geneeskundige wetenschap en in ons land kwam bovendien een harmonische samenwerking tot stand tusschen de wetenschap en de praktijk der geneeskunde, door het oprichten van het „Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde" in 1857, waarin zoowel wetenschappelijke vraagstukken als nuttige wenken voor de praktijk werden behandeld.

Inmiddels was wel gebleken hoe moeilijk het natuuronderzoek was, hoe tegenstrijdig de uitkomsten soms waren en hoeveel meeningsverschil er bestond omtrent hun interpretatie. Groote mannen als Virchow en Cohnheim bestreden elkander op het gebied der pathologie en het histologische onderzoek bleek zóó moeilijk te zijn, dat er zelfs over schijnbaar eenvoudige structuren groote meeningsverschillen bleven bestaan.

Wanneer we de vergelijking van de wetenschap met den verkenningsdienst van een oprukkend leger doortrekken, zouden we de periode die nu volgt moeten beschouwen als die van een inten-

sieve verkenning na een groote terreinwinst, als een periode van critische schifting van het betrouwbare en het onbetrouwbare, van het bruikbare en het onbruikbare; als een periode van zuiveren en opbouwen tegelijkertijd.

De vergelijking gaat echter mank, want bij een geordend leger heeft men een centrale leiding, waaraan de onderdeelen moeten gehoorzamen, zoodat onderlinge strijd nutteloos, schadelijk en ongeoorloofd is.

In de wetenschap is dit geheel anders; geen enkel persoon en ook geen „generale staf" kan de centrale leiding nemen, want niemand kan het geheel voldoende overzien; niemand weet wat de wetenschap brengen zal. Het wetenschappelijke onderzoek is zóó moeilijk en tijdroovend, dat ook de verkregen uitkomsten niet centraal te controleeren zijn, want de controleur zal niet altijd in staat zijn nauwkeuriger werk te verrichten dan de auteur van de oorspronkelijke publicatie.

Natuurlijk is het in hooge mate wenschelijk, dat er in de wetenschap steeds meer samenwerking en coördinatie tot stand komt, maar de onderlinge wetenschappelijke strijd zal daarmee nooit overbodig worden. Vooral op het gebied der geneeskundige wetenschappen moet ieder vrij zijn in het verdedigen van zijn meening en de wetenschappelijke strijd, die daardoor ontstaat is in hooge mate nuttig, zoolang hij aanleiding geeft tot verder onderzoek.

Wanneer dus ook in het werk van Pekelharing voortdurend van meeningsverschil en strijd wordt gesproken, zal men zien dat dit was een gedachtenwisseling, die opbouwend werkte en die steeds weer de bron werd van verder onderzoek (du choc des opinions résulte la vérité).

In zoo'n periode van critische schifting en opbouwenden strijd heeft men degelijke, ijverige, bekwame werkers noodig, menschen, die een groot deel van het geheel kunnen overzien en die het ware van den schijn weten te onderscheiden; menschen, die aanpakken en die niet noodeloos en onvruchtbaar theoretiseeren.

Het was in deze periode, dat Pekelharing met zijn wetenschappelijk werk kon beginnen en het is duidelijk dat hij daarvoor door zijn aanleg, zijn karakter en door zijn opleiding de geschikte man was. Hij was scheikundig geschoold bij Heynsius, hij had de praktijk der geneeskunde uitgeoefend en wist dus wat daarvoor noodig was, hij had de physiologie onderwezen, hij had den

grooten Donders naast zich als leermeester en als vriend en onder deze gelukkige omstandigheden kon hij zijn werk in de pathologie beginnen.

Het wetenschappelijke werk van Pekelharing heeft in de verschillende perioden van zijn leven steeds hetzelfde karakter behouden: hij bestudeerde de levensuitingen van den zieken en van den gezonden mensch van verschillende zijden en nooit uitsluitend morphologisch; hij had geen rust voordat hij een vraagstuk van den physiologischen en vooral ook van den chemischen kant had bekeken.

Benoemd tot patholoog, heeft hij niet geschroomd moeilijke vraagstukken op het gebied der pathologie ter hand te nemen, het werden in zijn hand vraagstukken op het gebied der pathologische physiologie; toen hem later de histologie werd opgedragen, werd dit vak beoefend als physiologie der weefsels, waarbij veel aandacht besteed werd aan de chemische zijde der vraagstukken.

Philosophische beschouwingen over de geneeskunde vonden bij hem alleen dán weerdeering, indien zij aanleiding gaven tot verder onderzoek. Steeds wees hij er op, hoe de geneeskunde eerst vooruitgekomen was, toen men het natuuronderzoek ter hand had genomen en hoe telkens weer was gebleken, dat theoretische gedachtenconstructies, hoe vernuftig ook in elkaar gezet, vaak tot voorstellingen voerden, die niet met de werkelijkheid overeenstemden.

Het is zoo gemakkelijk, zei hij vaak, zich tevreden te stellen met de gedachte: zoo zal het in de natuur wel zijn, maar het kost heel wat inspanning om na te gaan hoe het in werkelijkheid is.

## HOOFDSTUK II.

### PEKELHARING ALS BEOEFENAAR DER ALGEMEENE ZIEKTEKUNDE.

In 1881 werd Pekelharing benoemd tot hoogleeraar in de algemeene ziektekunde en de ziektekundige ontleedkunde en al dadelijk heeft hij zich verdiept in een uiterst belangrijk onderwerp op dat gebied, namelijk de studie der ontstekingsprocessen waarbij men door Virchow en Cohnheim zooveel nieuwe gezichtspunten had verkregen.

Van ouds kende men natuurlijk de verschijnselen der ontsteking: de roodheid, de zwelling, de warmte, de pijn en de gestoorde functie, maar van de beteekenis van deze verschijnselen had men de meest uiteenloopende voorstellingen.

Zooals de naam ontsteking al aangeeft, stond de warmte aanvankelijk in het centrum van de belangstelling en men vroeg zich natuurlijk af waarom onze warmte zich juist op die ontstekingsplaats ging ophoopen; echter zonder op die vraag een antwoord te kunnen geven.

Later is, vooral door Boerhaave en zijn volgelingen, meer aandacht geschonken aan de roodheid en ging men zich afvragen door welke oorzaak het bloed zich plaatselijk ophoopte; ook op deze vraag bleef men het antwoord schuldig.

Nog later is men meer aandacht gaan schenken aan de zwelling en men beschouwde deze als veroorzaakt door een exsudaat, dus door een vloeibare of half vloeibare substantie, uitgezweet uit de bloedvaten en men stelde zich dat uitzweeten voor als een uitpersen.

Broussais, een bekend medicus uit Parijs, kwam in het begin van de vorige eeuw met een nieuw gezichtspunt. Hij meende namelijk, dat ontstekingen zouden berusten op een prikkelingstoestand van het weefsel.

Bij ontstekingen van het maagdarmkanaal kon hij de prikkels wegnemen door regeling van het diëet en daarmee verkreeg hij een groot succes in zijn praktijk.

De prikkelingstheorie van Broussais en Andral is dan ook in de literatuur zeer bekend geworden. Virchow heeft deze gedachte nader uitgewerkt. Hij stelde zich voor, dat de cellen van het lichaam door allerlei prikkels tot verhoogde stofwisseling en aldus tot sterker vitaliteit en tot deeling zouden worden aangezet en dat deze cellen daartoe de vochten uit de vaten tot zich zouden trekken. Dit is de bekende theorie van de formatieve prikkels van Virchow. De zwelling wordt niet veroorzaakt door een passief exsudaat, zoo zegt hij, maar ze ontstaat door actief aantrekken van vocht door weefselelementen, die in een toestand van geprikkeldheid verkeeren en in plaats van een exsudaat zou men beter kunnen spreken van een educt of een extract uit de vaten. Hij meent, dat er uit de vaten in hoofdzaak vocht naar buiten komt en dat alle cellen van het exsudaat ontstaan zijn door woekering van de daar ter plaatse aanwezige bindweefselcellen. Wanneer de woekering langzaam geschiedt, zou er volop gelegenheid zijn voor de vorming van tusschenstof en dan zou er ontstekingsbindweefsel ontstaan, maar wanneer de celvermeerdering door een sterke prikkeling tot stand komt zou dat niet mogelijk zijn en dan zouden er een groote menigte losse cellen ontstaan, die samen met het uitgetreden vocht den etter vormen.

Voor velen en vooral voor de medici uit de praktijk was deze voorstelling moeilijk te aanvaarden; men had toch zoo vaak gezien, dat het bestaande weefsel onder invloed van den etter tot oplossing kwam, zoodat men zelfs sprak van een etterige smelting van het weefsel en deze smelting paste niet in de voorstelling van Virchow. Tegen deze bezwaren in hield Virchow vol, dat etter geen smelting veroorzaakte, maar dat etter zelf het gesmoltene was.

In dat stadium publiceerde één van zijn leerlingen, de zoo bekende Julius Cohnheim, zijn classieke proeven met de kikkertong, waarvan de uitkomsten in lijnrechte tegenspraak waren met de meening van Virchow. Deze proeven trokken allerwege de aandacht en ze bleken van zoo'n fundamenteel belang te zijn, dat ze nog heden ten dage aan de studenten op het practicum worden vertoond.

Hij bewees daarmee, dat bij ontstekingsprocessen niet alleen

vocht maar ook leucoccyten in grooten getale uit de bloedvaten in het beschadigde weefsel overgaan.

Hij meende nu, dat deze cellen de hoofdbestanddeelen van den etter zouden zijn, wat later ook bleek juist te zijn. Maar Cohnheim ging verder en dacht dat deze cellen ook in staat zouden zijn zich in het exsudaat te vermenigvuldigen, zoodat de celwoekering, die men bij oudere ontstekingen zoo vaak te zien krijgt, niet zou bestaan uit gewoekerde bindweefselcellen zooals Virchow meende, maar dat het uitsluitend cellen zouden zijn uit het bloed afkomstig.

Oppervlakkig bekeken is men geneigd zich af te vragen waarom Cohnheim een zoo overdreven voorstelling van de toekomst van deze exsudaatcellen had, want bij langdurige ontstekingsprocessen ziet men steeds woekeringen, waarvan de cellen toch veel meer aan bindweefselcellen dan aan bloedcellen doen denken.

Deze voorstelling is echter grootendeels ontstaan uit theoretische overwegingen; hij kon zich namelijk niet voorstellen, dat bindweefselcellen, of welke cellen dan ook, door prikkeling tot sterker functie en tot woekering zouden kunnen geraken. Hij meende dat een cel door prikkeling alleen maar achteruit kon gaan en dat cellen eerst konden woekeren als er door ondergang van andere elementen vermindering in den omgevenden weefseldruk was ontstaan.

Hij was dus een fellen tegenstander van de theorie van de formatieve prikkels van Virchow en hij heeft zijn meening op allerlei wijzen verdedigd.

Toen Cohnheim zich de meening had gevormd, dat een abnormaal sterke groei van een weefsel nooit door een prikkeling kan ontstaan, kwam hij in moeilijkheden met de leer der gezwellen. Daarbij had men een onmiskenbaren sterken groei en in navolging van Virchow werd door vele onderzoekers aangenomen, dat gezwellen door bijzondere prikkels konden ontstaan.

Cohnheim heeft een geniale gedachte gekregen waardoor hij uit deze moeilijkheden is geraakt en op deze wijze is zijn zoo bekend geworden theorie van de embryonale kiemen ontstaan.

Hij stelde zich namelijk voor, dat de groei van gezwelweefsel geen woekering zou zijn van cellen die daar ter plaatse behooren, maar van embryonale celhoopjes, die gedurende de ontwikkeling verdwaald zijn geraakt en die op de vreemde plaats hun groei-

kracht niet hebben verbruikt, celhoopjes, die op een gunstige gelegenheid wachten om verder te kunnen groeien en die tot groei geraken als het omgevende weefsel door prikkeling verzwakt is.

Op deze wijze was een toestand ontstaan dat twee beroemde mannen, niet alleen op het gebied der ontstekingen maar ook op dat der gezwellen, elkander als talentvolle tegenstanders bestreden en daardoor een groot aantal wetenschappelijke werkers prikkelden tot verder onderzoek ten einde klaarheid te brengen in deze, voor de praktijk der geneeskunde zoo belangrijke kwesties. Bij dit onderzoek, dat allerlei onverwachte en belangrijke resultaten opleverde heeft Pekelharing zich niet onbetuigd gelaten.

In de eerste plaats ondernam hij een onderzoek naar den lymphestroom, waarbij hij het uittreden van vocht uit de bloedvaten bestudeerde. Hij deed dat te zamen met zijn leerling Mensonides, die op dit onderwerp is gepromoveerd. (W. C. Mensonides: „Over den invloed van actieve hyperaemie op den lymphestroom." 1 Maart 1886).

Van oudsher hadden de lichaamsvochten in het centrum van de belangstelling gestaan; de sterke vochtophoopingen bij ontstekingen en andere ziekelijke processen waren overbekend. Men begreep, dat dit vocht uit het bloed afkomstig moest zijn en men wist dat een deel er van circuleerde door kanaalstelsels, die náast de bloedvaten gelegen waren, maar men wist niet welke krachten het waren, die het vocht uit de bloedvaten in het weefsel en in de lymphevaten deden overgaan. Het lag voor de hand daarbij aan filtratie te denken, omdat ook in de kleine bloedvaten zich de bloeddruk nog doet gelden en de bloedvloeistof dus onder hooger druk staat dan het vocht in de omgevende weefsels.

Deze meening vond steun toen het gelukte door dichtdrukken van een afvoerend bloedvat, waardoor de bloeddruk plaatselijk wordt verhoogd, meer vocht in het weefsel te persen.

De theorie van de filtratie kwam daarna echter in groote moeilijkheden, toen het bleek, dat bij de zoogenaamde actieve hyperaemie, waarbij de bloeddrukverhooging gepaard gaat met snellere doorstrooming, geen vermeerderd uittreden van vocht kon worden waargenomen.

Het vraagstuk was daardoor zóó moeilijk geworden, dat zelfs

Cohnheim zich in de opeenvolgende drukken van zijn bekende leerboek: „Vorlesungen über allgemeine Pathologie" hieromtrent eenigszins verschillend heeft uitgelaten.

Pekelharing en Mensonides namen reeksen van zeer gevarieerde proeven bij honden waarbij overtuigend bleek, dat actieve hyperaemie wel degelijk in staat was den lymphestroom te doen versnellen. Door deze uitkomst was de theorie van de filtratie van het weefselvocht tijdelijk gered.

Pekelharing en Mensonides waren echter voorzichtig met hun conclusies; zij hebben zich wel degelijk gerealiseerd, dat het laatste woord over dit moeilijke vraagstuk nog lang niet gesproken was. Mensonides schrijft dan ook op pag. 59 van zijn proefschrift: „Intusschen is het geenszins mijn bedoeling de zaak zóó voor te stellen alsof de vorming der lymphe in alle deelen verklaard zou zijn. Integendeel, men behoeft maar te denken aan de veranderlijkheid van het eiwitgehalte van de lymphe onder verschillende omstandigheden om in te zien, dat de tegenwoordige kennis op verre na niet toereikend is om in bijzonderheden te doen begrijpen, door welke middelen de bloedvaten in de behoeften der weefsels aan voedingsvocht voorzien".

We weten thans, dat het vraagstuk van het weefselvocht veel ingewikkelder is dan men aanvankelijk meende en dat hierbij inderdaad factoren in het spel zijn, die in dien tijd niet bekend waren; men denke slechts aan den colloïd-osmotischen druk van de eiwitten.

Een tweede onderzoek betrof de vraag door welke krachten de witte bloedlichaampjes bij ontstekingen buiten de vaten komen.

Aanvankelijk leek het volkomen duidelijk; men kon immers de amoeboide bewegingen van de leucoccyten waarnemen en kwam daardoor tot de overtuiging dat ze actief door den vaatwand naar buiten kropen.

Daarna kwamen er bezwaren tegen deze opvatting; het voornaamste bezwaar bestond hierin, dat het uitzwermen der leucocyten ophield zoodra het toevoerende bloedvat werd afgesloten en de bloeddruk daardoor daalde.

Men meende nu dat het toch de bloeddruk was, die ze naar buiten perste en dat de leucocyten bij het uittreden uit de vaten slechts willekeurige bewegingen maakten.

Hierover kwam een uitgebreide discussie; men stond voor een

raadsel en zelfs Cohnheim, die aanvankelijk overtuigd was van een actief uittreden werd weifelend in zijn opvatting.

Toen kwam Binz met een interessante reeks van proeven, die het bewijs voor het actieve uittreden schenen te leveren.

Binz vond namelijk dat allerlei stoffen, die een verlammenden invloed uitoefenen op witte bloedcellen zooals chinine-zouten, eucalyptol en salicylzure zouten ook het uitzwermen der leucocyten in hooge mate belemmeren. Daarmee scheen bewezen te zijn, dat het uitzwermen door hun eigen bewegingen werd veroorzaakt.

Dat het uitzwermen na het afsluiten van het toevoerende bloedvat ophield, zou volgens Binz te verklaren zijn doordat de leucocyten dan door gebrek aan zuurstof in slechte conditie geraken en zich niet meer kunnen bewegen.

Hiertegen komt Pekelharing op; dit laatste kan volgens hem niet juist zijn. Hij heeft immers vele malen gezien, dat de leucocyten van den kikvorsch tusschen object- en dekglas gebracht en van de lucht afgesloten door een randje paraffine, nog geruimen tijd doorgaan met het maken van flinke amoeboide bewegingen, terwijl ze dan toch stellig over veel minder zuurstof beschikken en ook overigens in veel ongunstiger omstandigheden zijn dan de leucocyten in afgesloten bloedvaten.

Pekelharing twijfelde verder aan de bewijskracht van de proeven van Binz met chininezouten enz. Deze stoffen toch werken niet alleen op de leucocyten, maar ook op den vaatwand en niemand wist op welke wijze.

Pekelharing had nu juist door zijn studie over den lymphestroom ruime ervaring opgedaan over de techniek, waarmede men de lichaamsvochten kan bestudeeren en hij besloot den invloed van de aangegeven stoffen op de vaatwanden te gaan onderzoeken. Hij kon nu inderdaad aantoonen, dat chinine-zouten, eucalyptol en salicylzure zouten een belangrijken invloed uitoefenen op den vaatwand en wel zoodanig, dat ze de doorlaatbaarheid ervan verminderen. Het was alsof de vaatwanden door de genoemde stoffen compacter werden. De bewijskracht van de proeven van Binz was daarmede dus vervallen.

Later is gebleken, dat de kwestie van het uittreden der leucoten veel ingewikkelder is dan men aanvankelijk dacht; dat ook hier factoren in het spel zijn, die men destijds nog niet kende (men denke slechts aan de electrische potentialen van cellen en

weefsels) en dat de leucocyten gedeeltelijk toch actief door den vaatwand heen kruipen.

Een andere zijde van het ontstekingsvraagstuk werd tegelijkertijd onderzocht door een leerling van Pekelharing: J. A. Ruys. De resultaten van dit onderzoek heeft hij beschreven in zijn proefschrift: J. A. Ruys: „Over de oorzaken van ettering". 25 September 1885.

Afgezien van de voorstelling die men zich had gemaakt over het ontstaan van etter, was het van belang te weten door welke oorzaken de ettering kan worden opgewekt. Zijn daarvoor bacteriën noodig of kan het ook door scheikundige stoffen, zooals door sommige onderzoekers werd beweerd.

Voor de praktijk der geneeskunde was dit belangrijk, want daar bestond de oude stelregel, dat een etterbuil zoo snel mogelijk moest worden opengemaakt (ubi pus evacua). Indien mocht blijken, dat etter ook zonder bacteriën tot stand kan komen, dan zouden er wellicht voor de praktijk uitzonderingen op dezen regel kunnen bestaan.

Reeds had men etter kunnen verwekken door terpentijn, crotonolie enz., maar het was niet zeker of dit al of niet met medewerking van bacteriën was geschied; de uitkomsten daaromtrent waren niet eensluidend.

Ruys heeft nu deze stoffen met vele voorzorgen bij konijnen onder de huid en in de voorste oogkamer gebracht, waarbij hij meestal een ontsteking kreeg met fibrine en een aantal leucocyten, maar niet zoodanig, dat er een oplossing van het weefsel tot stand kwam. Kwamen er bacteriën bij, dan veranderde het karakter der ontsteking en dan kwam er een echte warme ettering, die soms een voortschrijdend karakter droeg.

Hij geeft daarbij aan, dat het indringen van bacteriën niet altijd op een fout bij de bewerking behoeft te berusten. Hij oppert de mogelijkheid, dat de bacteriën bij het gezonde dier reeds in het bloed aanwezig zijn en zich nu gaan nestelen op de plaats van beschadiging; Chauveau had immers in 1873 reeds aangetoond, dat dood weefsel aanleiding kon geven tot ettering als er bacteriën op een willekeurige plaats in de bloedbaan werden gespoten.

Deze opmerking van Ruys is belangrijk; de mogelijkheid, dat bacteriën uit het bloed zich kunnen nestelen op een beschadigde plek is later opnieuw „ontdekt" en staat bekend als het principe

van de „locus minoris resistentiae", dat voor de praktijk van zeer groot belang is.

Later is gebleken, dat ontstekingen veroorzaakt door terpentijn bij verschillende dieren verschillend uitvallen en dat het verschil tusschen etterige en niet etterige ontstekingen in vele gevallen weinig scherp is. Men spreekt dus wel van abscessen door terpentijn enz., maar voor de praktijk blijft een groot verschil bestaan tusschen bacteriëele en chemische ontstekingen.

Eenigen tijd na het proefschrift van Ruys verschijnt nog een proefschrift over ontstekingen, onder leiding van Pekelharing, namelijk: J. J. Scheltema: „Over irritatie van bindweefselcellen bij ontsteking". 15 Januari 1886.

Dit beweegt zich dus op het gebied van den grooten strijd tusschen Virchow en Cohnheim, die hierboven reeds werd besproken. Het was de vraag of men met zekerheid kan aantoonen uit welke cellen de woekeringen bij ontstekingen ontstaan. Dit was een bijzonder moeilijk vraagstuk; van alle zijden had men reeds op de gebruikelijke wijzen dunne doorsneden van het ontstoken weefsel gemaakt en door studie daarvan getracht zich een meening te vormen. Toch bleven de meeningen van Virchow en Cohnheim tegenover elkander staan.

Scheltema heeft op twee manieren de proefopstelling gewijzigd om tot meer exacte gegevens te komen. In de eerste plaats gebruikte hij de fixatiemethode van Flemming, waardoor men in staat was met groote nauwkeurigheid kerndeelingsfiguren waar te nemen en dus na te gaan welke cellen het zijn, die zich deelen. En in de tweede plaats onderzocht hij niet de gewone doorsneden, maar hij bewerkte zijn praeparaten volgens de methode van het zoogenaamde kunstmatige oedeem van Ranvier.

Het gelukte Scheltema aan te toonen, dat er op eenigen afstand van het ontstekingsproces een woekering van cellen optreedt, die niet anders dan bindweefselcellen kunnen zijn en daarmee stelt hij zich, wat de theorie van de formatieve prikkels betreft, aan den kant van Virchow.

De strijd tusschen de opvattingen van Virchow en Cohnheim, die aanleiding heeft gegeven tot zooveel nuttig onderzoek, is eigenlijk nog niet geheel ten einde. Nog steeds zijn er bij een bepaalde ontsteking cellen, waarvan men niet weet of ze uit het bloed afkomstig zijn of niet; toch is wel gebleken, dat zoowel de

formatieve prikkels van Virchow als de exsudatie in den zin van Cohnheim geregeld naast elkander voorkomen.

Een volgend onderzoek, dat Pekelharing eerst eenige jaren later heeft ondernomen, ligt op een gebied, dat het midden houdt tusschen ontstekingen en arteriosclerose.

Het was bekend, dat de binnenste laag der bloedvaten, de zoogenaamde intima, onder allerlei omstandigheden en vooral bij arteriosclerose tot woekering kan overgaan. R. Thoma, de bekende patholoog-anatoom uit Heidelberg, noemde dit chronische endarteritis en beschouwde het dus als een ontstekingsproces, maar tevens meende hij hierin een streven van het organisme te zien om de wijdte der bloedvaten steeds in overeenstemming te houden met de eischen, die aan den bloedstroom worden gesteld.

De vraag was nu, welke de onmiddellijke oorzaak kan zijn van deze zoo doelmatige woekering der endotheelcellen.

Thoma meende, dat vertraging van den bloedstroom hierbij een belangrijke rol speelde. Pekelharing kan zich hiermede niet vereenigen want hij kent verschillende toestanden uit de pathologie, waarbij een duidelijke woekering van de intima voorkomt, terwijl er toch geen sprake is van een vertraging van den bloedstroom. Hij stelt zich voor, dat de bloeddruk als zoodanig wel eens een factor van beteekenis zou kunnen zijn. Teneinde dit te kunnen onderzoeken bedenkt hij de volgende proefopstelling: bij een konijn worden de beide halsslagaderen blootgelegd en ieder van twee ligaturen voorzien op een afstand van 1 à 1,5 cm van elkander. De eene halsslagader werd eerst centraal gesloten, daarna peripheer, zoodat het tusschen de ligaturen gelegen stuk samengevallen was, de andere eerst aan de peripherie en daarna centraal, waarbij dus het bloed tusschen de ligaturen onder hooge spannig verkeerde. Daarna werd de wond zorgvuldig door hechtingen gesloten. Na een tijdsverloop van één tot drie weken, werd het dier gedood en de afgesnoerde halsslagaderen voor microscopisch onderzoek bewerkt. Er kwam nu een duidelijk verschil tusschen de beide afgesloten gedeelten voor den dag; bij het stuk, dat in samengevallen toestand was afgebonden, was een duidelijke woekering van de endotheelcellen van de intima te zien, terwijl dit niet het geval was bij het stuk, dat onder hooge spanning was gebleven.

Hiermede was dus het bewijs geleverd, dat een vermindering

van den bloeddruk aanleiding tot woekering kan geven zonder dat de bloedstroom hierop van invloed kan zijn geweest; een voorbeeld hoe de natuur exact antwoordt, als men haar een exacte vraag weet te stellen.

De uitkomst van deze interessante proefneming werd benut door de tegenstanders van de theorie van de formatieve prikkels van Virchow, want men had hier een duidelijk voorbeeld, hoe door vermindering van druk een weefselwoekering kan ontstaan.

De strijd tusschen Virchow en Cohnheim had bij verschillende onderzoekers een dieperen ondergrond; hij hing namelijk samen met hun heele wereldbeschouwing.

Velen waren zóódanig onder den indruk gekomen van de onderzoekingen en de geschriften van Darwin, dat het begrip „Struggle for life" overal in de wetenschap te pas of te onpas werd gebruikt.

Zoo hebben een aantal onderzoekers ook de cellen van het menschelijke lichaam beschouwd als zelfstandige grootheden, die onderling een „struggle for life" zouden voeren en elkander het voedsel zouden betwisten; kwam een naburig weefsel in minder goede conditie, dan zouden ze gereed staan het voedsel tot zich te trekken en ten koste van dit verzwakte weefsel gaan groeien. De proeven van Pekelharing schenen deze opvatting te steunen en waren dus koren op den molen van deze volgelingen van Darwin.

Pekelharing heeft evenwel nooit een dergelijke opvatting gehuldigd; hij had een groote vereering voor Darwin, maar hij meende terecht, dat de individuen uit de dierenwereld niet vergeleken mochten worden met de cellen van het dierlijke lichaam.

De conclusies, die hij uit zijn proeven trok, zijn dan ook zeer voorzichtig gesteld; ze luiden als volgt: „Op de hier kortelijk aangevoerde gronden meen ik derhalve te mogen besluiten, dat de woekering van cellen — bepaaldelijk van de endotheliumcellen der slagaderen — wel het gevolg *kan* zijn van de vermindering van een weerstand, die onder normale omstandigheden den groei der cellen tegenhoudt, maar dat, terwijl tegen het aannemen van een prikkelende werking bij ontsteking op de cellen uitgeoefend, geen bezwaar bestaat wegens redenen van theoretischen aard, de verschijnselen bij ontsteking met betrekking tot de vorming van nieuwe cellen, gemakkelijker door een irritatieproces verklaard kunnen worden, dan op de door Weigert aan-

gegeven wijze." (Weigert had zoo juist het optreden van woekering door verminderden druk bepleit). Deze uitspraak kunnen we ook thans nog onderschrijven.

Hiermede zijn de onderzoekingen van Pekelharing op het gebied der ontstekingen voor enkele jaren afgesloten; eerst na zijn terugkeer uit Indië gaat hij er mee verder.

## HOOFDSTUK III.

## ONDERZOEKINGEN OVER DE PATHOLOGIE VAN HET ZENUWSTELSEL.

Een tweede serie onderzoekingen van Pekelharing betreft het zenuwstelsel.

Op de afdeeling van Talma was een patiëntje overleden met de diagnose „pseudospierhypertrophie". Dat is een hoogst eigenaardige, zeldzame afwijking, waarbij de spieren zeer dik en tegelijk krachteloos worden en waarvan de oorzaak niet bekend is.

Het was niet te verwachten, dat deze oorzaak door het anatomische onderzoek aan het licht zou komen, maar Pekelharing heeft onderzocht wat hij er aan onderzoeken kon. Hij vond o.a. atrophie van de gangliencellen van de voorste hoorns van het ruggemerg en kwam tot de voorstelling, dat de primaire oorzaak in het centrale zenuwstelsel is gelegen.

F. Schultze, die een andere voorstelling van dergelijke afwijkingen had, begon een debat. Pekelharing stond sterk in de discussie, want het onderzoek was zóó zorgvuldig verricht, dat zijn uitkomsten niet weg te cijferen waren.

Niettegenstaande herhaald onderzoek is de oorzaak van deze ziekte na ruim 60 jaar nog steeds duister gebleven.

Het volgende onderzoek over het zenuwstelsel is, onder leiding van Pekelharing, verricht door J. H. Hanken en beschreven in zijn proefschrift: J. H. Hanken: „Over eenige gevolgen van temporaire ligatuur van zenuwen." 5 December 1885.

Wanneer men zich niet in de pathologie van de periphere zenuwen heeft verdiept, weet men gewoonlijk alleen, dat de ontdekking van de secundaire degeneratie na doorsnijding van een zenuw door Waller in 1852 een mijlpaal was op den weg van onze kennis van de periphere zenuwen.

Bij nadere studie is deze ontdekking veel minder eclatant dan men uit de meeste leerboeken zou vermoeden.

Het is als met de ontdekking van Amerika, waarvan prof. Kruyt in zijn rectorale rede in 1941 memoreerde, dat dit land reeds door Europeanen verkend en zelfs bewoond was, voordat Columbus het ging ontdekken.

Hanken schrijft bijvoorbeeld op pag. 19 van zijn proefschrift: „Hoe Waller in 1852 kan schrijven, dat bij alle regeneratieproeven, aan de zijne voorafgegaan, alleen gelet is op hetgeen in de verbindingsstrook gebeurt, begrijp ik niet, zelfs niet wanneer ik zijn insulair standpunt als Engelschman, hierbij in aanmerking neem. Dat alle onderzoekers na Waller zijn uitspraak bevestigen, doet mijns inziens sterk uitkomen, dat hun alles wat vóór 1852 over dit onderwerp is geschreven, terra incognita is".

Na de „ontdekking" van Waller bleef er nog veel onverklaard, omdat men bij dit buitengewoon moeilijke onderzoek zoo sterk beïnvloed werd door vooropgestelde meeningen.

Hanken schrijft hierover op pag. 85: „Hoe vreesachtig toch zou men voortschrijden op den weg der waarneming, wanneer men bijv. slechts wist, dat de kernen, die men voor zich had, door enkele groote mannen voor witte bloedlichaampjes, door anderen voor woekeringsproducten van interannulaire kernen, door een derde groep door vrije celvorming nieuw gevormd gehouden waren.

Thans weten we, dat die waarnemingen door een vooraf opgevatte meening geleid werden, en dat de subjectiviteit dikwijls de duidelijkste kenmerken over het hoofd deed zien."

De fixatiemethode van Flemming doet ook hier weer goede diensten; met behulp van deze methode en door nauwkeurig onderzoek kan Hanken een beschrijving geven van de veranderingen bij degeneratie en regeneratie, die getuigt van een scherpe objectieve waarneming en die nog heden ten dage van waarde is.

## HOOFDSTUK IV.

### HET ONDERZOEK NAAR DE OORZAAK DER BERI-BERI.

De werkzaamheden van Pekelharing werden onderbroken, althans in eenigszins andere banen geleid door de eervolle opdracht van de Regeering om tezamen met Winkler een onderzoek in te stellen naar de oorzaken van de Beri-Beri, die op Java en Atjeh zooveel slachtoffers eischte (1887).

Deze afgrijselijke ziekte was reeds in 1645 beschreven door Botius, maar de verschijnselen waren zóó wisselvallig, dat het tot 1868 duurde voordat het ziektebeeld beter bekend was en voordat men inzag, dat deze ziekte onder andere namen ook elders in tropische streken voorkwam.

In 1882 was door Baetz en Scheube gevonden, dat er bij deze patiënten een ontsteking der periphere zenuwen voorkwam, die ze met den naam polyneuritis peripherica betitelden.

In korten tijd was er over deze ziekte een enorme literatuur ontstaan, die evenwel geen opheldering maar nog grootere verwarring en onzekerheid bracht.

Toen Pekelharing en Winkler naar Indië vertrokken, hadden zij twee belangrijke vragen voor oogen; de eerste vraag was: komen de door Baetz en Scheube gevonden zenuwveranderingen ook in het begin der ziekte regelmatig voor; met andere woorden, zijn deze veranderingen het essentiëele van het ziektebeeld of komen ze eerst later als uiting van algemeene verzwakking te voorschijn; de tweede vraag was: welke is de oorzaak van deze ziekte?

Twee mogelijkheden werden daarvoor in de literatuur genoemd; òf het is een intoxicatie, dus een vergiftiging door een scheikundige doode stof, welke dan ook, òf het is een infectie, dus een ziekte verwekt door een levend micro-organisme.

De eerste vraag was door ijverig werken wel te beantwoorden; alle lijders hadden inderdaad zenuwafwijkingen. Winkler onderzocht de zieke zenuwen met electrische apparaten en vond daarbij dat verschillende patiënten, die als acute beri-beri-lijders werden beschouwd, toch reeds lang bestaande zenuwafwijkingen hadden. De microscopisch onderzochte zenuwen vertoonden alle een duidelijke structuurverandering, die als ontaarding werd betiteld.

De vraag naar de oorzaak der ziekte leverde meer moeilijkheden op; de werking van een vergif kon door dit onderzoek meer en meer worden uitgesloten, zoodat de vraag wat dit betreft in negatieven zin kon worden beantwoord.

Het bacteriologische onderzoek was moeilijker; ten einde niet gestoord te worden door verontreinigingen, werd geen bacteriologisch onderzoek van overleden patiënten verricht. Het gelukte nu bacteriën uit het bloed van levende patiënten te kweeken. De soort der bacteriën was echter niet steeds dezelfde, wat tot voorzichtigheid maande, maar toch kon herhaalde malen eenzelfde soort streptococcen gevonden worden en deze bleek in staat te zijn bij proefdieren een neuritis te verwekken. Pekelharing kreeg op deze wijze langzamerhand de overtuiging dat deze micro-organismen als verwekkers van de beri-beri moesten worden beschouwd en hij stelde voor de ziekte met hygiënische maatregelen te bestrijden.

Aanvankelijk leken deze maatregelen met succes bekroond te zullen worden, want het ziektecijfer daalde, maar later heeft de stijging van het ziektecijfer duidelijk bewezen, dat hiermede toch niet dé oorzaak van de ziekte gevonden was. In zijn officiëele rapport had Pekelharing zich met voorzichtigheid over de door hem gevonden bacteriën uitgelaten. Op pag. 114 zegt hij bijv.: „Hoeveel bemoedigends hieruit voor het verder onderzoek in de ingeslagen richting gelegen zijn mag, toch kan het niemand duidelijker zijn dan ons, dat nog slechts een eerste stap gezet is op de weg, die goed schijnt", en op pag. 115: „alleen nader en nauwkeurig onderzoek kan over deze allergewichtigste vragen licht verspreiden."

Op aandringen van Pekelharing en Winkler heeft de Regeering bij hun vertrek uit Indië besloten een laboratorium te stichten, waarin dergelijke vragen over grooter tijdsruimte zouden kunnen worden bestudeerd en aan het hoofd daarvan werd ge-

steld de Officier van Gezondheid C. Eijkman, die aan hun expeditie was toegevoegd.

Het is bekend, dat het door samenwerking van Eijkman, Grijns, Vorderman en anderen eerst veel later inderdaad gelukt is de oorzaak van de beri-beri te vinden en dat daarmee een tot dien tijd volkomen onbekende oorzaak voor het optreden van de ziekte werd gevonden, namelijk het gebrek aan vitaminen.

De uitzending van Pekelharing en Winkler is door sommigen als geheel mislukt betiteld: „ze hebben het volkomen mis gehad", zoo zeggen de stuurlui aan den wal.

Voor degenen, die eenigszins met wetenschappelijk werk op de hoogte zijn, staat de zaak geheel anders.

Achteraf beschouwd was de oorzaak van de beri-beri op dat moment door een opzettelijk daartoe ingesteld onderzoek redelijkerwijze niet te vinden. Men zou dezen gang van zaken kunnen vergelijken met een opdracht tot onderzoek naar de oorzaak van een epidemie in een tijd dat men nog geen flauw vermoeden had van het bestaan van bacteriën. Men kan zoo'n onderzoeker dan niet kwalijk nemen, dat hij bij die gelegenheid niet plotseling de bacteriën gaat ontdekken.

Het ontdekken van een geheel nieuwe ziekteoorzaak geschiedt meestal bij toeval door een onderzoeker, die van dat toeval partij weet te trekken, hetgeen ook bij het ontdekken van de vitaminen het geval is geweest. Wie nagaat, hoeveel discussies er tusschen Eijkman, Grijns en Vorderman en vele anderen noodig zijn geweest, voordat de oorzaak der beri-beri als avitaminose vast stond, zal inzien dat Pekelharing deze oorzaak gedurende zijn kort verblijf in Indië onmogelijk had kunnen vinden. Hoe moeilijk het was en hoe lang het geduurd heeft, voordat men een juist inzicht kreeg in de oorzaak der beri-beri kan blijken uit het rapport van den bekenden Duitschen patholoog-anatoom Dürck in 1908, dus plusminus twintig jaar na het onderzoek van Pekelharing. Dit rapport, bekostigd door de Deli Maatschappij, verlucht met fraaie afbeeldingen waaraan geen kosten zijn gespaard, verscheen in een tijd, waarin Eijkman en Grijns de resultaten van hun baanbrekend werk reeds uitvoerig hadden gepubliceerd.

Dürck geeft een overzicht van de literatuur tot op dat ogenblik en komt daaruit, mede op grond van zijn eigen onderzoek nog tot de conclusie, „dat de beri-beri door allerlei oorzaken kan

worden opgewekt" en „dass ein einheitliches spezifisches aetiologisch Agens nicht existiert".

Hij meent zelfs dat de beri-beri slechts als symptomencomplex moet worden beschouwd en niet als een afzonderlijke ziekte.

Hoe zeer het begrijpelijk is, dat Pekelharing af en toe met gemengde gevoelens aan de Indische uitzending heeft teruggedacht, toch was deze uitzending wetenschappelijk en nationaal bekeken een groote glorie voor ons land: de oorzaak van de ziekte werd niet direct gevonden, maar het onderzoek heeft geleid tot hygiënische maatregelen, die stellig van voordeel zijn geweest en tot stichting van een laboratorium, waarin na betrekkelijk korten tijd door Nederlandsche onderzoekers het bestaan van de vitaminen is ontdekt, een ontdekking, waarvan men de enorme beteekenis zelfs thans nog niet ten volle kan overzien.

Na zijn terugkeer uit Indië had Pekelharing geen tijd om met de studie van de beri-beri door te gaan. Toch liet het onderwerp hem niet los; getuige het onder zijn leiding bewerkte proefschrift van J. M. Clinge Doorenbos: „Over het voorkomen van ontaarding der periphere zenuwen bij verschillende ziekten." 12 Juli 1888.

Het doel was, na te gaan of er naast de beri-beri ook andere ziekten zijn, waarbij ontaardingen van periphere zenuwen geregeld voorkomen, hoe deze ontaardingen er uitzien en welke de naaste oorzaak van deze veranderingen is.

Over dit onderwerp was inmiddels een enorme literatuur ontstaan. Sommige onderzoekers meenden, dat deze afwijkingen zóó vaak bij allerlei ziekten voorkomen, dat men er geen waarde aan hechten mag en dat daarmee ook de bij beri-beri gevonden veranderingen van weinig beteekenis zijn.

Wanneer de zenuwveranderingen door bacteriën veroorzaakt werden, zoo redeneerden anderen, zou men die bacteriën ook in de zenuwen moeten kunnen aantoonen en dat was nog steeds niet gelukt.

Tenslotte waren er onderzoekers, die zenuwdegeneratie als een toxisch proces beschouwden; zij waren in twee partijen verdeeld; de eene partij meende dat het vergif direct op de zenuw zou inwerken, de andere dat het aangrijpingspunt van het vergif in het ruggemerg was gelegen en dat de zenuwafwijkingen als secundaire degeneratie moesten worden opgevat.

Zeer uiteenloopende meeningen van beroemde mannen als

Vulpian, Charcot, Déjerine, Duchenne, Gombault, Letulle, Erb, Oppenheim, Siemerling, Westphal, v. Monakow, bewijzen wel hoe moeilijk dit onderwerp was en welke strenge eischen men aan zijn werk moest stellen om hierin te kunnen meespreken.

Op grond van zijn onderzoek komt Clinge Doorenbos tot de conclusie: „dat er een klinisch vrij omschreven ziekte voorkomt, welker anatomisch kenmerk is: het bestaan eener zenuwdegeneratie, zonder dat er met onze hulpmiddelen afwijkingen in den bouw van het ruggemerg kunnen worden aangetoond."

Verderop zegt hij: „Infectie door microörganismen kan de oorzaak zijn van multiple neuritis, maar er is geen voldoenden grond voor de meening dat de ontaarding der zenuwen door de onmiddellijke werking van bacteriën zou worden teweeggebracht. Veeleer ligt de onderstelling voor de hand dat de zenuwen vernield worden door vergiftige stoffen, die nu eens van buiten af het lichaam van den mensch binnen komen, dan weer in het lichaam zelf worden gevormd, hetzij als stofwisselingsproducten der weefsels, hetzij door de werking van parasitaire organismen."

De resultaten van dit onderzoek waren waardevolle bijdragen; later zijn onze opvattingen over zenuwdegeneratie veranderd door de kennis der vitaminen, waarbij men tot de ontdekking kwam, dat zenuwdegeneratie veroorzaakt kan worden door een tekort aan vitaminen.

In den laatsten tijd wordt het evenwel waarschijnlijk geacht, dat dit tekort niet rechtstreeks de degeneratie veroorzaakt, maar dat er abnormale stofwisselingsproducten der weefsels door ontstaan en dat eerst daardoor de zenuwdegeneratie tot stand komt.

## HOOFDSTUK V.

## DE LEER DER PHAGOCYTOSE EN DE ROL VAN HET LYMPHOIDE WEEFSEL.

Hierna herneemt Pekelharing zijn onderzoekingen op het gebied der ontstekingsprocessen. De gangbare vraagstukken waren inmiddels aanmerkelijk veranderd door het bekend worden van de baanbrekende onderzoekingen van Metchnikoff over phagocytose.

De theorie van de etende cellen, die het gevecht aanbinden tegen allerlei indringers, had in korten tijd grooten opgang gemaakt; men zag daarin het natuurlijke afweermiddel van den mensch tegen zijn ziektekiemen.

Vele onderzoekers togen aan het werk om zich van de juistheid van deze sensationeele vondst te overtuigen en deze merkwaardige proeven te controleeren.

Pekelharing bestudeerde daartoe de inwerking van de witte bloedcellen van den kikvorsch op miltvuurbacillen. Hij zag, dat de witte bloedcellen inderdaad vele bacillen in hun protoplasma opnamen; van de phagocytose kon hij zich dus gemakkelijk overtuigen. Maar hij zag nog iets anders, namelijk dat leucocyten, die op eenigen afstand van de bacillen waren gelegen zich met amoeboide bewegingen in de richting van de bacillen verplaatsten. De bacillen oefenen dus blijkbaar een aantrekkende werking op de leucocyten uit, met andere woorden, naast de phagocytose zag hij het verschijnsel der chemotaxis, een verschijnsel dat wel is waar reeds bij andere levende wezens was gezien, maar dat nog niemand aan leucocyten had waargenomen.

Pekelharing onderzocht niet alleen de reactie van den kikvorsch op miltvuurbacillen, maar ook die van konijnen. Het bleek nu, dat de leucocyten van het konijn niet in staat waren de miltvuurbacillen te phagocyteeren en dat de dieren spoedig door de miltvuurbacillen werden gedood. Deze uitkomsten zou men dus als

een geslaagde concrôle op de proeven van Metchnikoff kunnen beschouwen en men zou geneigd zijn de onderzoekingen omtrent de reactie van het konijn tegenover miltvuurbacillen daarmee af te sluiten. Door de gevarieerde proefnemingen was het aan Pekelharing evenwel gebleken, dat het bloed van konijnen toch wel degelijk schadelijk was voor de miltvuurbacillen. Hij bracht miltvuurbacillen, zorgvuldig verpakt in perkamenten zakjes onder de huid bij konijnen en liet ze daar enkele dagen liggen. De bacillen konden zich dan niet in het bloed begeven, maar stonden wel bloot aan de inwerking der bloedvloeistof. De konijnen bleven dan in leven; de miltvuurbacillen en ook hun sporen gingen geleidelijk in virulentie achteruit en werden ten slotte gedood zonder dat leucocyten hierbij eenige werking uitoefenden. Daarmee had hij dus gevonden, dat phagocytose niet het eenige verweermiddel was van het lichaam tegen schadelijke indringers zooals Metchnikoff meende.

Zijn conclusie was dus: bloedvloeistof als zoodanig kan schadelijk op bacteriën inwerken, een conclusie, waartoe enkele onderzoekers op grond van geheel andere proeven ook reeds waren gekomen. Deze proeven leverden dus een bijdrage tot de kennis van het zoo gecompliceerde vraagstuk van de immuniteit.

In later jaren is gebleken, dat de door Metchnikoff gevonden phagocytose op verre na niet de beteekenis heeft, die men er aanvankelijk aan toekende. De leer der phagocytose kon eerst door zeer talrijke onderzoekingen tot haar ware proporties worden teruggebracht. Daarbij werden allerlei andere afweermiddelen van het lichaam bekend en Pekelharing behoorde dus tot de eersten, die door hun onderzoek daartoe hebben bijgedragen.

Zijdelings verband houdende met de phagocytose verricht Pekelharing te zamen met zijn vriend, den zoöloog G. C. J. Vosmaer, een uitgebreid onderzoek over sponzen.

Toen Metchnikoff in het geheele dierenrijk aan het zoeken was naar phagocyten, vond hij hiervan duidelijke voorbeelden in de bindweefselcellen van de merkwaardig gebouwde diertjes, die als sponzen bekend staan. Hij meende nu dat deze bindweefselcellen in staat zouden zijn rechtstreeks voedselpartikeltjes uit het water op te nemen. Van de physiologie van deze diertjes was nog niet veel bekend, maar de opvatting van Metchnikoff was toch in strijd met de meening van andere zoölogen, die onderling evenwel lang niet eenstemmig waren in hun opvattingen.

Pekelharing heeft te zamen met Vosmaer uitgebreide voederingsproeven genomen bij verschillende soorten van sponzen en komt nu tot de conclusie, dat het voedsel eerst door de zoogenaamde kraagcellen (choanocyten) wordt opgenomen en dat het na een kort verblijf in die cellen van daar uit in de bindweefselcellen (de phagocyten) komt. Hij kan zich dus niet vereenigen met de uitkomsten van het onderzoek van Metchnikoff.

In dienzelfden tijd verricht hij een uitgebreid histologisch onderzoek van de verschillende weefselstructuren van eenige soorten van sponzen en komt daardoor onder den indruk van de merkwaardige organisatie van deze schijnbaar zoo primitief gebouwde diertjes, waarvan de cellen, zonder verbonden te zijn door een zenuwstelsel, toch harmonisch samenwerken.

Dat Pekelharing zich bij zijn histologische onderzoekingen niet alleen tot den mensch heeft beperkt, blijkt ook uit het proefschrift van J. M. Croockewit, dat onder zijn leiding is bewerkt. (J. M. Croockewit: „Over de kaken en de speekselklieren van Hirudo Medicinalis". 20 Februari 1894).

De bloedzuigers hebben van ouds een belangrijke rol in de geneeskunde gespeeld.

Ook uit zoölogisch oogpunt zijn het merkwaardige diertjes. Men vraagt zich onwillekeurig af met welke organen ze in staat zijn in korten tijd zooveel bloed uit het lichaam te zuigen. Deze diertjes waren van alle zijden onderzocht en ook het secreet dat ze afscheiden, en dat de bloedstolling verhindert, was uitvoerig bestudeerd.

Merkwaardigerwijze was van de kaken en speekselklieren nog maar weinig bekend.

Croockewit, die een bijzondere liefde had voor biologische studies, heeft dit onderzoek ondernomen; hij heeft deze organen uitvoerig beschreven en met duidelijke afbeeldingen toegelicht.

In aansluiting aan zijn studies op het gebied der ontstekingen, waarbij vooral in den laatsten tijd de phagocytose zoo in het middelpunt der belangstelling stond, geeft Pekelharing in 1894 een overzicht van de functie van het lymphoide weefsel. (Gepubliceerd in de geneeskundige bladen).

Het is bekend, dat zeer veel lymphoid weefsel in den wand van het spijsverteringskanaal is opgehoopt; men denke slechts aan de tonsillen, de lymphefollikels van den darm en de ophoopingen van lymphoid weefsel in de plaques van Peyer en in de appendix.

Eenige jaren tevoren had Hofmeister een verklaring hiervoor opgesteld. Er was n.l. een zeer merkwaardig vraagstuk op het gebied van de eiwitresorptie: men veronderstelde, dat de door vertering van eiwit ontstane stoffen regelrecht door de cellen van het darmslijmvlies heen zouden gaan en zoo in het bloed zouden worden opgenomen. Wanneer men evenwel maagsap of pancreassap op eiwit liet inwerken en de door deze vertering ontstane stoffen regelrecht in het bloed spoot, bleken ze zeer giftig te werken. De veronderstelling van Hofmeister was nu, dat deze stoffen na uit den darm te zijn geresorbeerd door de lymphocyten van den darmwand verder zouden worden omgezet om in het bloed te kunnen worden opgenomen.

Op grond van verschillende ervaringen en overwegingen komt Pekelharing hier tegen op en hij meent in aansluiting aan de theorie van Metchnikoff deze apparaten te moeten beschouwen als afweermaatregelen tegen microörganismen die, van het darmkanaal uit, het lichaam zouden trachten binnen te dringen.

Hiermede was de stand van onze kennis omtrent de beteekenis van de lymphoide apparaten in 1894 weergegeven. Het laatste woord hierover is zeker niet gesproken en tot heden tast men, wat betreft de functie van deze apparaten nog in het duister.

## HOOFDSTUK VI.

### DE RECTORALE REDE VAN 1897.

In het jaar 1897 hield Pekelharing als rector magnificus van de Universiteit de zoogenaamde diesrede, getiteld: „Opmerkingen over het verschil tusschen de levende en de doode stof."

Over dit vraagstuk heeft de mensch natuurlijk sinds onheugelijke tijden nagedacht. Toch blijft een dergelijk probleem steeds aantrekkelijk als onderwerp voor een rede omdat het bij de vooruitgang der wetenschap telkens weer anders kan worden belicht, scherper geformuleerd en met nieuwe voorbeelden toegelicht. Bij dit onderwerp moet de orator zijn denkbeelden ontvouwen over de studie van het leven en de toekomst van deze wetenschap.

Het was in een tijd dat Ostwald de begrippen kracht en stof wilde vervangen door het begrip energie en verklaarde dat het begrip mechanica onherroepelijk gevallen was en door energetica vervangen moest worden. De geheele wetenschappelijke wereld was daardoor in beroering gekomen; men kreeg het gevoel alsof de vaste bodem onder zijn voeten daardoor werd weggeslagen en men was nieuwsgierig wat Pekelharing daarvan zeggen zou.

Philosophische beschouwingen en schoonklinkende phantasieën kon men van hem niet verwachten, maar men hoopte, dat hij door verstandige woorden het vraagstuk op de juiste wijze zou belichten.

Pekelharing liet zich dan ook niet gemakkelijk van zijn stuk brengen; hij is zeer zakelijk en wil de bestaande begrippen alleen dán prijs geven als dat werkelijk nuttig en noodig is.

Het begrip massa, zoo zegt hij, is eerst door bespiegeling uit de waarneming afgeleid en evenzoo het begrip energie.

Wel leert nadenken ons, dat de begrippen kracht en stof slechts beelden zijn die wij gebruiken om de indrukken, door het voor den mensch onbegrijpelijke op ons teweeggebracht, onder woorden

te kunnen brengen, en ieder die ooit over deze dingen nagedacht heeft, zal de mogelijkheid wel inzien dat deze beelden mettertijd door betere vervangen kunnen worden. Maar voordat nieuwe beelden algemeen in gebruik kunnen komen bij het onderzoek der natuur, dient eerst wel aangetoond te zijn dat zij, in aannemelijkheid, in juistheid en in doelmatigheid de voorkeur verdienen boven de oude.

De rede viel tevens in een tijd, dat het begrip levenskracht, dat vroeger zoo verlammend werkte op het natuuronderzoek, opleefde in de gedaante van neovitalisme en eveneens onrust verwekte in de gelederen van vele biologen en medici. Ook in deze kwestie werd een verstandig woord van Pekelharing verwacht.

Tegenover het vraagstuk van de levenskracht staat hij eveneens zakelijk maar zooveel mogelijk afwijzend; hij zegt: „Het aannemen van een bijzondere kracht, een levenskracht, die niet in de doode, maar alleen in de levende wereld haar werking zou doen gevoelen, is, zoolang men niet door de macht der feiten gedwongen wordt het standpunt der mechanische beschouwing te verlaten, onmogelijk".

In het verdere deel van zijn rede staat hij tegenover de levenskracht nog sterker afwijzend, eigenlijk meer dan wetenschappelijk verantwoord is. Het was alsof hij met krachtige taal een halt wilde toeroepen aan de dreigende komst van nieuwe mystieke beschouwingen in de geneeskunde, waarvan men in de historie zooveel onheil had beleefd.

Bij een dergelijke rede moet natuurlijk ook de verhouding van wetenschap en godsdienst besproken worden. Zijn meening is dat wetenschap en godsdienst allerminst met elkander in strijd behoeven te zijn. Hij zegt: „Heeft niet één der grootste natuuronderzoekers, de onsterfelijke Pasteur, door zijn voorbeeld getoond dat men de zekerheid der wetenschap kan hanteeren om meer welvaart te verspreiden en meer menschenlevens te redden dan de oorlog te gronde richt en toch een geloovig katholiek blijven?"

Zoo zagen wij hem in de kracht van zijn leven als een evenwichtig natuuronderzoeker, die met grooten eerbied voor het onbekende onverstoord voortging met het zoeken naar waarheid.

# HOOFDSTUK VII.

## HISTOLOGISCHE ONDERZOEKINGEN.

Het is bekend dat Pekelharing bij zijn veelomvattend maatschappelijk werk veel heeft bijgedragen in den strijd tegen het misbruik van alcohol. Deze strijd is niet zonder invloed gebleven op zijn wetenschappelijk werk. Hij wilde den invloed van alcohol op het menschelijke lichaam door microscopisch onderzoek nader onderzoeken en koos daarvoor in de eerste plaats het maagslijmvlies. Het bleek toen, dat er over den bouw en de functie daarvan lang geen eenstemmigheid heerschte en hij moest zich dus eerst door eigen onderzoek hieromtrent nader oriënteren. Dit onderzoek werd opgedragen aan W. R. H. Kranenburg, die hierop in 1901 is gepromoveerd. (Kranenburg: „Over de zoutzuur en de pepsine afscheidende cellen van de maagklieren").

Het was sinds lang bekend dat de maag naast pepsine ook zoutzuur afscheidt en het was nu de vraag door welke elementen van het maagslijmvlies deze stoffen worden afgescheiden.

Reeds in 1852 had Kölliker in de klieren van het cardiagedeelte van de maag van hond en rund twee soorten van cellen beschreven als verschillend in vorm, grootte en ligging. In 1870 hebben Heidenhain en Rollett dit feit onafhankelijk van elkander opnieuw ontdekt en deze vondst in verband gebracht met de afscheiding van zoutzuur en pepsine. Door een reeks van operaties bij honden hebben zij getracht het pylorusgedeelte van de maag, waarin slechts één kliersoort voorkomt als een afzonderlijken zak te isoleeren en het secreet daarvan te onderzoeken. Dit bleek pepsine te bevatten en alcalisch te reageeren. Hetzelfde hebben zij getracht te doen met het fundusgedeelte van de maag, waarin twee celsoorten voorkomen. Dit bleek zoowel pepsine als zoutzuur te bevatten. De operaties waren evenwel zeer moeilijk en verscheidene honden stierven zeer kort na de ingreep. De resultaten werden bovendien rechtstreeks bestreden door Contejean,

die meende dat het doorsnijden van takken van de nervus vagus de afscheiding van maagsap zou verstoren en speciaal de afscheiding van zuur zou belemmeren.

Kranenburg heeft nu een onderzoek gedaan zonder operatieve ingrepen. Hij bestudeerde het maagslijmvlies van verschillende dieren niet alleen in volwassen toestand, maar ook in het pasgeboren dier. Hij onderzocht telkens hoe het gesteld was met de hoeveelheden afgescheiden pepsine en zoutzuur en met het gehalte van verschillende celsoorten. Door het onderzoek van een groot aantal dieren kon hij zich bij de, het eerst door Heidenhain geuitte, opvatting aansluiten volgens welke in de fundusklieren der zoogdieren de hoofdcellen pepsine, de wandcellen zoutzuur afscheiden. Hij heeft in dit proefschrift nog tal van wetenswaardige bijzonderheden van deze cellen bij verschillende diersoorten vermeld.

Thans kon Pekelharing op deze basis zijn studie van de inwerking van alcohol op het maagslijmvlies aanvangen.

Het was bekend dat alcohol een prikkelende werking op het maagslijmvlies uitoefent, men denke slechts aan het gebruik van wijn bij den maaltijd. Pekelharing heeft nu een aantal honden en konijnen langen tijd overmatige hoeveelheden alcohol toegediend en daarna gedood.

Bij het microscopische onderzoek van het maagslijmvlies kon hij vaststellen dat er geen ontstekingsprocessen aanwezig waren, zooals men in het algemeen veronderstelde, maar dat de structuur van het slijmvlies zoodanig was veranderd, dat het aantal zoutzuurafscheidende cellen was toegenomen en de pepsineafscheidende cellen daardoor eenigszins waren verdrongen.

Ook bij een vrouw, die gedurende vele jaren sterk misbruik van alcohol had gemaakt, en waar door toevallige omstandigheden het maagslijmvlies kort na den dood kon worden onderzocht, werden geen ontstekingsprocessen gevonden maar eveneens vermeerdering van het aantal zoutzuur afscheidende cellen ten koste van de pepsinevormers.

Ongeveer in 1902 begon Pekelharing met onderzoekingen over het glycogeen. Deze eigenaardige opstapelingsstof van suikers werd reeds in 1857 door Claude Bernard uit de lever geïsoleerd, en het is sinds 1865 door scheikundig onderzoek bekend dat allerlei weekdieren, vooral oesters, een groote hoeveelheid glycogeen

bevatten; ongeveer 10 % van de droge stof van deze dieren bleek uit glycogeen te bestaan. Het was eveneens bekend, dat er bij weekdieren vele holten in het weefsel voorkomen met doorsneden van 30 tot 50 micron, die door Flemming als slijmcellen werden betiteld. Hij wist echter niet of hun inhoud wel uit slijm bestond, want hij kon alleen aantoonen dat er enkele vetdruppeltjes in voorkwamen en verder waren het leege ruimten.

De aandacht van Pekelharing op deze merkwaardige structuren werd gevestigd door den zoöloog Dr. Hoek. Pekelharing combineerde zijn scheikundige kennis van de weefsels met deze merkwaardige beelden en kon nu aantoonen dat deze groote cellen geen slijm bevatten, maar dat ze gevuld waren met glycogeen. In aansluiting hieraan onderzocht hij het glycogeengehalte en de microscopische structuren van de oester in de verschillende jaargetijden. Hij vond dat er in de wintermaanden veel glycogeen werd gevormd en opgestapeld; de hoogste waarde bedroeg zelfs 21,4 % van de droge stof; en dat het glycogeen werd verbruikt in het voorjaar bij de ontwikkeling der geslachtsorganen, zoodat er in Mei en Juni slechts weinig overbleef en daarmee overeenstemmend vond hij in dien tijd dan ook kleine cellen.

Een nog grooter percentage aan glycogeen werd gevonden bij enkele darmparasieten van den mensch. Door Weinland was kort tevoren scheikundig aangetoond dat deze dieren een groot gehalte aan glycogeen bevatten; bij den spoelworm kan het een derde deel, bij den lintworm zelfs de helft van het gewicht der droge stof bedragen.

Pekelharing begon met zijn leerling Busch een microscopisch onderzoek naar de localisatie van het glycogeen bij deze dieren. De resultaten hiervan vindt men in het proefschrift van P. W. C. M. Busch: „Over de localisatie van het glycogeen bij enkele darmparasieten". 15 Mei 1905.

Door microscopisch onderzoek moest worden nagegaan op welke plaatsen het glycogeen was opgehoopt. Het bleek dat het zich bij deze dieren niet alleen in de cellen maar in groote hoeveelheden ook in de tusschenstof bevond.

Het bleek een voorraadstof te zijn, die wel is waar in allerlei organen voorkomt maar vooral op die plaatsen, die een groote activiteit aan den dag leggen. Vooral bij den lintworm werd een zeer duidelijk verband gevonden tusschen de ophooping van glycogeen en de ontwikkeling der geslachtsorganen. Het glycogeen

komt voor den dag zoodra de geslachtsorganen in de proglottiden tot ontwikkeling komen en het is niet meer aantoonbaar als de functie van deze organen voorbij is en de proglottiden losraken. Men stelt zich natuurlijk onwillekeurig de vraag welk nut erin gelegen kan zijn dat deze darmparasieten als voorraadstof voor de stofwisseling beschikken over glycogeen inplaats van over vet. De verklaring hiervoor is misschien hierin gelegen, dat glycogeen voor zijn verbranding minder zuurstof noodig heeft dan vet, hetgeen bij darmparasieten, die in zuurstofarme omgeving moeten leven, van voordeel is.

Een zuiver scheikundig onderzoek, dat toch tot de histologie behoort, is onder leiding van Pekelharing verricht door E. H. B. van Lier: „Over de interfibrillaire stof in de lederhuid bij zoogdieren". 8 Juli 1909.

In 1858 had Rollett gevonden, dat uit bindweefsel door het uittrekken met kalkwater of barytwater een stof kon worden getrokken, die de eigenschappen van een eiwitstof vertoonde en behoorde tot de kleefstoffen, de mucinen.

Zoolang deze kleefstof in het bindweefsel aanwezig is, kleven de fibrillen zóó stevig aaneen, dat ze door uitpluizing niet van elkander los gemaakt kunnen worden.

Voor het verdere onderzoek van deze stof werd steeds gebruik gemaakt van peesweefsel en de stof werd dan ook wel peesmucine of tendomucoide genoemd.

Rollett meende wel, dat er ook in het onderhuidsche bindweefsel een dergelijke stof zou voorkomen, maar hij heeft dit nooit onderzocht. De biologen meenden ook dat het een mucoide stof zou zijn. Volgens de scheikundigen, die wetenschappelijk werk voor de leerlooierij verrichtten, zou het echter geen mucoide stof zijn, maar een collagene stof, ternauwernood verschillend van die waaruit de bindweefselvezels zelf zijn opgebouwd. Bij dit verschil van meening was er alle aanleiding om deze stof nu eens werkelijk scheikundig te onderzoeken.

Het onderzoek van deze mucoide stoffen was niet eenvoudig; het bleek geen onveranderlijk zuivere scheikundige stof te zijn; de samenstelling wisselde bij verschillende dieren en ook bij verschillende organen van hetzelfde dier.

Van Lier kwam op grond van een uitgebreid scheikundig onderzoek tot de conclusie, dat de stof in het onderhuidsche bindweefsel inderdaad tot de mucoide stoffen behoort en hij noemde

ze coriomucoide, na verwant met de tendomucoide uit pezen, de chondromucoide uit kraakbeen en de osseomucoide uit beenweefsel.

In 1916 verschijnt een proefschrift van H. G. Langemeyer: „De bloedplaatjes van den mensch, hun aantal en de veranderingen daarvan bij verschillende ziekten". Dit proefschrift is bewerkt naar aanleiding van het onderzoek van Mej. Dr. M. A. van Herwerden, assistente van Pekelharing, waarin zij een methode heeft uitgewerkt voor het tellen van bloedplaatjes.

Bij deze methode werd gebruik gemaakt van de eigenschap, dat roode bloedcellen doorlaatbaar zijn voor ureum en bloedplaatjes niet. Het bloed wordt nu opgevangen in een hypotonische oplossing van keukenzout met een sterke concentratie van ureum; de roode bloedcellen gaan in de hypotonische oplossing zwellen en worden onduidelijk, terwijl de bloedplaatjes door het ureum in hun zwelling worden belemmerd en duidelijk zichtbaar worden.

Langemeyer heeft met behulp van deze methode tellingen gemaakt van het aantal bloedplaatjes bij verschillende ziektetoestanden.

Omdat er van den oorsprong van de bloedplaatjes nog niets vaststond, trachtte hij na te gaan of er verband is tusschen het aantal plaatjes en het aantal der andere bloedelementen. Dit verband werd evenwel niet gevonden.

Bij dit onderzoek vond hij een sterke vermindering van het aantal plaatjes bij pernicieuze anaemie.

Verder werd de invloed van de bloedplaatjes op de bloedstolling onderzocht. Uit dit onderzoek concludeert hij dat fibrine bij de stolling als een gelijkmatige gelei wordt afgescheiden en dat eerst later onder den invloed van de bloedlichaampjes en waarschijnlijk van de bloedplaatjes een netwerk wordt gevormd van schijndraden, waaraan de fibrine haar naam heeft te danken. Hij meent dat deze draden het begin vormen van de retractie van het stolsel.

## HOOFDSTUK VIII.

## „VOORDRACHTEN OVER WEEFSELLEER".

Het belangrijkste werk van Pekelharing op het gebied der histologie is ongetwijfeld het schrijven van zijn bekende leerboek, getiteld: „Voordrachten over Weefselleer". Daarin heeft hij den stand van deze wetenschap omstreeks 1905 op voortreffelijke wijze uiteengezet.

De histologie, zooals Pekelharing die opvatte is iets anders dan hetgeen er in Duitsche en Engelsche leerboeken onder werd verstaan. Daar beschreef men in hoofdzaak de vormen van cellen en weefsels, hetgeen volgens Pekelharing als microscopische anatomie moet worden betiteld. De histologie daarentegen stelt zich volgens Pekelharing ten doel de weefsels te bestudeeren als levende objecten, die men niet alleen moet onderzoeken voor zoover het hun vorm en samenstelling betreft, maar die men in al hun levensuitingen moet leeren kennen. Op deze wijze heeft hij de histologie opgevat als microscopische physiologie, waarbij aan de physiologische scheikunde een ruime plaats werd toebedeeld.

Het schrijven van een dergelijk boek is geen eenvoudig werk; de levende materie is zóó ingewikkeld in bouw en verrichtingen, dat we op een gegeven oogenblik slechts den stand van onze gebrekkige kennis en inzichten kunnen neerschrijven. Daarmee kan de werkelijkheid slechts eenigszins benaderd worden, terwijl we weten dat verdere onderzoekingen telkens weer andere formuleeringen noodig zullen maken.

In het „Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde" heeft Dr. Dekhuyzen dit leerboek op de volgende origineele wijze besproken: Dr Dekhuyzen vergelijkt het opbouwen van een wetenschap met het aanleggen van een weg door drassig hoogveen. De onderzoekers zijn dan mannen, die komen aandragen met stukken steen, zwerfblokken, die zij in de hei gevonden hebben en waar

zij veldkeien van hebben geklopt en die nu elk van hen aanziet voor een bijzonder geschikt materiaal voor stratenbouw.

De schrijvers van hand- en leerboeken zijn dan te vergelijken met den ingenieur, die aan het uiteinde van het aangelegde deel staat en moet trachten een eindweegs verder het pad begaanbaar te maken. Hij moet kiezen tusschen veldkeien, die daar liggen en die voorloopig reeds wat zijn gerangschikt. De ingenieurs, die dat alles begaanbaar moeten maken moeten links en rechts heel wat laten liggen, het tracé kiezen, het voorhanden materiaal verwerken, aanstampen, de weg hard en vlak maken.

De schrijver van een leerboek moet beoordeelen, schiften, niet alles opnemen, niet altijd rekenschap geven waarom hij zóó en niet anders handelt, geen strijdschrift leveren, niet schrijven om eigen meening ingang te doen vinden, maar een duidelijk overzicht geven van wat hij meent, dat op het oogenblik het meest betrouwbaar is. Dekhuyzen voegt er aan toe dat Pekelharing naar zijn meening die taak meesterlijk heeft volbracht. Hij heeft een begaanbare, vlakke weg gebouwd, waar medici en zoölogen, aanstaande zoowel als zij die in de „groote maatschappij" leven, veilig kunnen gaan, velerlei leering trekkende.

Inderdaad kan alleen een ervaren onderzoeker uit het enorme aantal publicaties de critische schifting maken, die voor een dergelijk leerboek noodig is, vooral wanneer het moeilijke hoofdstukken betreft zooals b.v. de neuronenleer, het endotheelvraagstuk enz.

Ik herinner me nog hoe het verschijnen van dit eerste boek over weefselleer een groote gebeurtenis was in de geneeskundige kringen van ons land, hoe allerlei vakgenooten en biologen Pekelharing daarvoor persoonlijk hulde en dank kwamen brengen en hoe het boek direct een vraagbaak werd op de verschillende laboratoria.

Vooral bij de pathologie werd het geregeld gebruikt; en later toen het reeds verouderd was, waren er nog hoofdstukken, ik noem b.v. de beenontwikkeling, die door de patholoog-anatomen als ze moeilijke problemen hadden juist in dit boek nog eens werden nagelezen.

Wanneer men dit boek na meer dan veertig jaren nog eens doorleest, komt men onder den indruk hoeveel er in onze kennis van de histologie sindsdien is veranderd.

Door verbeterde techniek en vooral door vele nieuwe kleur-

methoden zijn er een groot aantal details van cellen en weefsels bekend geworden. Door den vooruitgang van de natuurkunde en de scheikunde heeft men weefselelementen met Röntgenstralen leeren analyseeren en daarbij verrassende kristallijne structuren gevonden. Men heeft electrische potentialen van weefselelementen leeren meten en de beteekenis daarvan eenigermate leeren kennen; en wat al niet meer.

Verder heeft de colloidchemie uit den aard der zaak rijkelijk bijgedragen tot de kennis van histologische structuren.

Door vooruitgang van de kennis der fermenten, waaraan Pekelharing indertijd zelf zoo intensief heeft meegewerkt, is het gelukt, ook voor de studie der weefsels nieuwe inzichten te verkrijgen, terwijl het onderzoek van ademhaling en stofwisseling van kleine weefselstukjes aan de orde van den dag is.

Ook is men er in geslaagd de weefsels op daartoe geschikte voedingsbodems buiten het lichaam te laten groeien en men heeft het gedrag van cellen en weefsels onder deze zeer abnormale omstandigheden kunnen bestudeeren.

Dit alles is evenwel slechts min of meer bijkomstig tegenover de groote veranderingen die in onzen gedachtengang gekomen zijn als we algemeene histologische problemen bespreken.

Toen het leerboek werd geschreven was het den bloeitijd van de zoogenaamde cellulair-theorie, waarbij men de cellen van het lichaam als min of meer afzonderlijk staande levenseenheden analyseerde. Deze zelfstandigheid der cellen werd door sommige onderzoekers zóó overdreven voorgesteld, dat de consequenties daarvan niet meer met de feiten overeenstemden.

Vooral door de studie der hormonen is men in den laatsten tijd meer en meer op den samenhang en de samenwerking der weefsels gaan letten. Men heeft zich steeds meer gerealiseerd dat cellen en weefsels slechts onderdeelen van het lichaam zijn en dat ze zich ook steeds als zoodanig gedragen. Men heeft gezien hoe ze steeds geordend samenwerken om bepaalde verrichtingen van het lichaam mogelijk te maken; men denke slechts aan hetgeen er gebeurt bij de zwangerschap, waarbij alles in gereedheid wordt gebracht voor de groeiende vrucht. Men denke ook aan de regeneratie en wondgenezing, waarbij zeer ingewikkelde weefselreacties tot stand komen, die er als het ware op gericht zijn de functies van het getroffen deel zoo goed mogelijk te herstellen; het begrip doelmatigheid dringt zich daarbij aan ons op en men

spreekt dan ook van weefselstructuren en weefselgroei, die doelmatig zijn voor bepaalde functies, doelmatig voor het in stand houden van het individu, doelmatig voor het in stand houden van het nageslacht enz.

Men heeft verder gezien hoe weefsels, die in abnormale omstandigheden verkeeren, zich zoodanig aan die omstandigheden weten aan te passen, dat er structuren ontstaan, die beter voor die omstandigheden zijn berekend. Men noemt dat functioneele aanpassing.

Door de experimenten van den beroemden bioloog Driesch heeft men verder geleerd, dat niet alleen de eicel, maar ook haar deelingsproducten den drang in zich hebben om tegen alle verdrukking en verminking in, zooveel mogelijk intacte individuen tot ontwikkeling te brengen, dat deze drang bij de daarop volgende celdeelingen blijft bestaan, maar dat de vermogens (de potenties) der cellen zich steeds meer gaan differentiëeren en daardoor eenzijdiger worden.

Driesch kwam daardoor tot de voorstelling, dat niet alleen de eicellen, maar het geheele levende weefsel als het ware een doel in zich draagt en hij bestempelt dit begrip met den naam entelechie.

Doelmatigheid, functioneele aanpassing en entelechie zijn voorbeelden van samenvattende begrippen, die zich in den laatsten tijd aan ons hebben opgedrongen en die in de weefselleer ingang hebben gevonden. Het zijn begrippen die groote moeilijkheden opleveren voor exact analytisch natuuronderzoek en het zijn gevaarlijke begrippen omdat men daarmee zoo licht onder de bekoring komt van mystieke beschouwingen en dan het wetenschappelijk natuuronderzoek uit het oog verliest.

Driesch zelf heeft zich na deze fundamenteele ontdekkingen dan ook inderdaad teruggetrokken in philosophische beschouwingen. Deze kunnen op zichzelf buitengewoon respectabel zijn, maar de geschiedenis heeft geleerd, dat ze voor den vooruitgang van de natuurwetenschappen gevaarlijk kunnen worden. Driesch heeft dan ook na dien tijd geen nieuwe experimenten meer verricht.

Men moet dan ook wel beschikken over een jeugdigen ondernemingsgeest om de natuurwetenschappelijke analyse van de entelechie aan te durven en in dit samenvattende begrip zooveel mogelijk trachten de wetten terug te vinden, die we in de levenlooze natuur hebben leeren kennen. In den tweeden druk van

het leerboek, uitgekomen in 1917, is Pekelharing aan deze inmiddels opgekomen begrippen stilzwijgend voorbijgegaan.

We zouden het kunnen betreuren, dat hij ons zijn meening over deze nieuwe begrippen niet meer heeft uiteengezet, maar aan den anderen kant is het misschien verstandig geweest, dat hij op zijn toen reeds gevorderden leeftijd niet meer heeft getracht de consequenties van deze begrippen te overzien.

Niet alleen lichamelijke inspanningen op het gebied der sport, maar ook geestelijke inspanningen zooals natuurwetenschappelijk onderzoek en het verwerken van nieuwe problemen zijn aan bepaalde leeftijden gebonden en het is misschien zelfkennis geweest, dat hij met zijn afkeer van onvruchtbare beschouwingen niet meer getracht heeft deze nieuwe begrippen in zijn boek te verwerken.

Het boek is daardoor volkomen gaaf gebleven. Het blijft een voortreffelijk werk omdat het zoo'n goed beeld geeft van den stand van de histologie in den tijd, dat het geschreven werd.

Het is thans verouderd, maar ook achteraf bekeken is het zoo evenwichtig en wetenschappelijk geschreven, dat er niets is aan te wijzen, wat we thans als bepaald onjuist zouden moeten beschouwen.

Men zou het boek kunnen vergelijken met een voortreffelijk gelijkend geschilderd portret van een jeugdig persoon. Wanneer deze persoon opgroeit, is het als gelijkenis niet meer bruikbaar, maar het blijft daarmee een even voortreffelijk kunstwerk en het is door den tijd een historisch document geworden en daardoor nog in waarde gestegen.

Met dit boek hebben we aan Pekelharing een blijvende herinnering; we zien hem daarin als een krachtige, evenwichtige persoonlijkheid met een veelomvattenden, helderen, critischen geest en als een onvermoeid zoeker naar waarheid.

## HOOFDSTUK IX.

### PEKELHARING ALS LEERMEESTER.

Het was begin October 1902 toen ik mijn eerste college van Pekelharing bijwoonde. Aan deze colleges ging een bepaald ceremoniëel vooraf: de bediende kwam in de collegezaal om deuren en ramen te sluiten, stoelen recht te zetten en ons te vertellen, dat het tijd was om te gaan zitten, „want de professor zal dadelijk komen."

Pas nadat allen rustig gezeten waren, ging hij den hoogleeraar waarschuwen, die zich in zijn werkkamer achter de collegezaal bevond. Deze kwam dan onmiddellijk met forsche stappen door de achterdeur de zaal binnen; enkele in zijn route gezeten studenten moesten even opstaan en hun stoelen opzij schuiven om hem te laten passeeren en dan werd het college onder doodsche stilte begonnen. Dien dag werd er iets bijzonders verwacht; de ouderen onder ons vermoedden n.l. dat hij geen college, maar een zoogenaamde inleiding zou geven, zooals hij het vorige jaar aan het begin van den cursus ook had gedaan. Het leek wel alsof hij dien dag met ingehouden adem de zaal binnentrad om direct uit volle borst met zijn voordracht te kunnen beginnen.

Hij begon inderdaad met de mededeeling, dat het ditmaal geen gewoon college zou zijn, maar dat hij als inleiding iets wilde vertellen van de buitengewone verdiensten van den wereldberoemden professor Stokvis uit Amsterdam, die juist enkele dagen tevoren was overleden (29 September 1902). Hij wilde spreken over de groote beteekenis van Stokvis voor de praktijk der geneeskunde, voor de geneeskundige wetenschap en voor den wetenschappelijken naam van ons land. Even fluisterde een spotlustig type onder de studenten nog iets tegen zijn buurman van een pekelharing, die over een stokvisch ging praten, maar die „geestigheid" maakte op dat oogenblik geen indruk; zijn woorden vonden geen weerklank, want reeds beheerschte Pekelharing

de zaal tot in alle uithoeken, reeds waren wij gevangen door zijn strengen blik, zijn grooten ernst en zijn krachtig en glashelder betoog. We voelden allen dat hier iemand stond waar iets van uitging, iemand die iets te vertellen had in meer dan één beteekenis.

Hij schilderde ons Stokvis als een man van buitengewone gaven, als een man, die de geneeskundige wetenschap zóózeer vooruit had gebracht dat er in het buitenland met eere over hem en over ons land werd gesproken, als een man, die door zijn pakkende voordrachten, de bonte menigte van een buitenlandsch geneeskundig congres wist te boeien als geen ander, en ten slotte als een man, die voor zijn patiënten het toonbeeld was van onbegrensde toewijding en onbaatzuchtigheid.

Zoo werd hij ons beschreven als een voorbeeld van den idealen geneesheer en in aansluiting hieraan werd ons voorgehouden hoe moeilijk en hoe veelomvattend het beroep van geneesheer was en hoe mooi het kon zijn, als men door ernstige studie, goed onderlegd in de praktijk kwam, en als men bovendien het vermogen had zich voortdurend met volle toewijding aan zijn patiënten te geven. Daaruit volgde dat men de studie in de geneeskunde nooit ernstig genoeg kon opvatten: Stokvis zei immers, dat men moest beschikken over een onverzadigbaren lust tot onderzoek en tot leeren en tevens over een onbluschbare liefde voor zijn medemenschen".

De beteekenis van een dergelijke inleiding voor jonge studenten, gegeven door iemand, die zelf zoo'n hoog aanzien geniet, is moeilijk te overschatten.

Onze idealen omtrent onze toekomst kregen daardoor een vasteren vorm; we zagen het schoone doel in scherper omlijning, maar we werden er tevens ten volle van overtuigd dat de studie in de geneeskunde zeer moeilijk zou zijn en dat we ons ernstig moesten afvragen of we wel in staat zouden zijn deze te volbrengen. We begrepen dat de exameneischen van Pekelharing zwaar zouden zijn, maar we wisten ook, dat deze eischen gesteld werden door een man, die uit eigen ervaring wist wat we noodig hadden voor onze verdere studie en voor het welzijn van onze patiënten en het was ons bekend dat hij aan zichzelf nog veel zwaardere eischen had gesteld en nog stelde.

Dat zijn voortreffelijke colleges trouw werden bezocht spreekt

wel vanzelf; alles klonk zoo duidelijk en eenvoudig, dat men den indruk kreeg, dat hij zonder voorbereiding voor de vuist weg sprak, in werkelijkheid echter waren ze altijd buitengewoon degelijk voorbereid.

Hetgeen hij vertelde was in geen enkel boek te vinden; de microscopische praeparaten, die werden vertoond, waren buiten de college-uren niet voor ons toegankelijk; hij wist vrij nauwkeurig wie er wel eens ontbrak; het was bekend dat hij de grootste minachting had voor iemand die allerlei dingen wist op te noemen, zonder er iets van gezien te hebben. Wie zou dan durven wegblijven?

Het histologische practicum werd steeds door Pekelharing persoonlijk gegeven.

Zijn bedoeling was om, naast het bekijken van gefixeerde en gekleurde praeparaten, ook zooveel mogelijk eigenschappen van de levende weefsels te leeren kennen, en daartoe waren oefeningen noodig in het bewerken en bekijken van versche, ongekleurde weefsels. Het was dus voor een groot gedeelte microscopische physiologie.

Ongeduldige en onhandige studenten hadden eens aan den assistent gevraagd, waarom ze niet meer gefixeerde en gekleurde doorsneden mochten bekijken; daarmee was men immers sneller klaar en daaraan kon men veel gemakkelijker zien „wat men zien moest".

Het antwoord van Pekelharing was vernietigend: Hij vond dit een ongepaste gemakzucht van de jeugd; de studenten, die dit wenschten, hadden geen flauw idee van natuuronderzoek; ze gaven blijk het verschil niet te begrijpen tusschen histologie en microscopische anatomie. Studenten, die alleen maar wilden zien wat ze zien moesten, waren als medicus niet te gebruiken. Zij konden beter naar huis gaan en een ander beroep kiezen.

Voor studenten met iets meer belangstelling voor histologie werd een extra practicum gegeven.

Men begon met één of meer moeilijke werkstukken en wie deze niet tot een goed einde wist te brengen, kreeg een kritiek, die niet malsch was en die velen afschrikte.

Daardoor bleef dit practicum vrij van studenten, die alleen maar in een goed blaadje wilden komen voor het examen.

Na dit werkstuk was men vrij in de keuze van het onderzoek

en Pekelharing was daarbij steeds in hooge mate behulpzaam.

De kracht van zijn persoonlijkheid kwam daarbij tot uiting door den krachtigen steun en de aanmoediging, die men ondervond bij ernstig werk, maar niet minder door den bijtenden spot bij gemakzucht of slordigheid. Zoo herinner ik me, hoe hij, schuddend van het lachen eens vertelde van een student, die alléén maar wetenschappelijk wilde werken „als hij belangrijke ontdekkingen zou kunnen doen"; „alsof die zoo maar voor het grijpen liggen", zei hij, zijn hoofd meewarig schuddend over zoo'n gemakzucht en zoo'n kinderlijk wanbegrip; en hij vervolgde: „de meeste menschen weten niet hoeveel inspanning het wetenschappelijke werk kost. Het is zooveel gemakkelijker om, achter zijn schrijftafel gezeten, te zeggen: zoo zal het in de natuur wel zijn, dan in het laboratorium te onderzoeken hoe het in werkelijkheid is."

Zijn Hollandsche degelijkheid kwam tot uiting in zijn groote zuinigheid en in zijn afschuw van verkwisting: we moesten er ons steeds van bewust zijn, dat wetenschappelijk onderzoek veel geld kostte en dat dit door belastingbetalers moest worden opgebracht.

We werkten dan ook met zeer eenvoudige instrumenten; hijzelf gebruikte een klein microscoop met schuivende tubus, maar met voortreffelijke lenzen; de chemicaliën enz. werden zorgvuldig bewaakt; een gebruikt lakmoespapiertje mocht niet worden weggeworpen maar het ingedompelde randje moest worden afgeknipt, zoodat het meerdere malen kon worden gebruikt.

Ongetwijfeld had deze wijze van werken een grote opvoedende waarde, maar het is begrijpelijk, dat het voor sommige studenten op deze wijze wel eens wat „te degelijk" werd.

Wie met toewijding werkte kon van zijn vollen steun verzekerd zijn en dan kwam tot uiting hoe groot het aantal oud-leerlingen, vrienden en vereerders was, dat gereed stond op allerlei gebied te helpen. Moeilijk te verkrijgen boeken en tijdschriften, vreemde scheikundige stoffen, bijzondere instrumenten, raad en voorlichting op velerlei gebied, voor alles had hij menschen die hem gaarne hulp verleenden. Men voelde dan, dat men zich in een belangrijk wetenschappelijk centrum bevond. Zijn belangstelling voor oud-leerlingen was alom bekend, zoowel wat hun werk en positie als wat hunne huishoudelijke aangelegenheden betreft.

Studenten, die niet extra bij hem hadden gewerkt, bleven gedurende hun studietijd meestal op eerbiedigen afstand, maar na

hun artsexamen kwamen velen om raad en hulp. Ze waren altijd welkom en werden steeds met groote collegiale hartelijkheid ontvangen en voortgeholpen.

Hoe zeer zijn taak als leermeester hem steeds ter harte is gegaan, blijkt wel uit de onderstaande woorden, die hij bij zijn afscheid van het onderwijs aan de Universiteit op 14 Juni 1918 heeft gesproken: „Mijn leerlingen, die mij in den loop der jaren hun belangstelling in de studie hebben getoond, ben ik oprecht dankbaar. Niets kan toch den docent meer sterken, dan de ervaring, dat het hem gelukt is eenige belangstelling op te wekken in de wetenschap, waarin hij hen tracht voor te gaan. Waar de gewenschte belangstelling bleek te ontbreken, heb ik mij waarlijk wel afgevraagd, in hoever de schuld daarvan bij mij kon liggen. Want, dit durf ik wel te verzekeren, het mijne naar mijn vermogen bij te dragen tot een goede opleiding der aanstaande geneeskundigen, heb ik steeds, niet alleen als een mijner eerste plichten, maar ook als een mijner hoogste wenschen beschouwd."

Een groote schare leerlingen, oud-leerlingen en andere belangstellenden waren op dien dag te zamen gekomen om afscheid te nemen van dezen voortreffelijken leermeester, die nooit aan zichzelf dacht, maar die zijn groote gaven steeds in dienst had gesteld van de wetenschap en van zijn medemenschen.

## BIBLIOGRAPHIE.


1874 Over ureumbepaling in bloed en weefsels, Dissertatie, Leiden.
1875 Sur le dosage de l'urée, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles *10,* 56.
Ueber die Harnstoffbestimmung, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) *11,* 602.
1880 Bijdrage tot de kennis van het pepton, Ned. Tijdschr. Geneesk. $16^{I}$, 65.
Beitrag zur Kenntniss des Peptons, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) *22,* 185.
1881 Weiteres über das Pepton, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) *26,* 515.
De waarde der physiologie voor den beoefenaar der ziektekunde, Inaugurale rede, Utrecht.
1882 Een geval van ziekelijke veranderingen in het ruggemerg bij pseudospierhypertrophie, Ned. Tijdschr. Geneesk. *18,* 416.
Ein Fall von Rückenmarkserkrankung bei Pseudomuskelhypertrophie, Arch. path. Anat. (Virchow's) *89,* 228.
1883 Rudolf Virchow, Mannen van beteekenis.
1885 Met C. A. J. A. Oudemans, Saccharomyces capillitii, een spruitzwam van de behaarde hoofdhuid, Ned. Tijdschr. Geneesk. $21^{I}$, 997.
Over den physischen grond van de diapedese der witte bloedlichaampjes bij ontsteking, Ned. Tijdschr. Geneesk. $21^{II}$, 74.
Over den invloed van chininezouten op den vaatwand bij ontsteking, Maandblad voor Natuurwetenschappen *12,* 85.
1886 Opmerkingen over de beteekenis der ziekteverschijnselen, Ned. Tijdschr. Geneesk. $22^{II}$, 277.
Sur la cause physique de la diapédèse des corpuscules blancs du sang en cas d'inflammation, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles *21,* 34.
Met W. C. Mensonides, L'influence de l'hyperémie active sur le courant lymphatique, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles *21,* 69.
Ueber die Diapedese der farblosen Blutköperchen bei der Entzündung, Arch. path. Anat. (Virchow's) *104,* 242.
1887 De beri-beri in Atjeh (Particuliere correspondentie), Ned. Tijdschr. Geneesk. $23^{I}$, 633; $23^{II}$, 276.
Met C. Winkler, I. Mittheilung über die Beri-Beri, Deutsche Med. Wochenschr. *13,* 845.
1888 Met C. Winkler, Onderzoek naar den aard en de oorzaak der beriberi en de middelen om die ziekte te bestrijden, Utrecht, Kemink & Zn.
Met C. Winkler, Recherches sur la nature et la cause du beri-beri et sur les moyens de le combattre, Paris, Bailliére et Fils.
Met C. Winkler, Erwiderung auf das Referat des Herrn Dr. Kitasato über unsere Mitteilung über Beri-Beri, Centralbl. Bakteriol. *2,* 277.
1889 Chemotactische werking van miltvuurbacillen op leucocyten van den kikvorsch, Handelingen Natuur- en Geneesk. Congres, Leiden, p. 125.

1890 Ueber Beri-Beri, X. Intern. Med. Congr. zu Berlin, Abt. XVI, Medizinische Geographie und Klimatologie, p. 1.
Over woekering van endotheliumcellen in slagaderen, Onderzoekingen *), 4de reeks, *1*, 7.
Chemotactische werking van miltvuurbacillen op leucocyten van den kikvorsch, Onderzoekingen, 4de reeks, *1*, 77.
Vernieling van miltvuurbacillen door konijnenbloed, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, *7*, 305.

1891 Over vernieling van miltvuur virus in het onderhuidsbindweefsel van het konijn, Onderzoekingen, 4de reeks, *1*, 36.
Over den aard van het fibrineferment, Onderzoekingen, 4de reeks, *1*, 77.
Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes, Internationaler Beitrag zu Rudolf Virchow's Festschrift *1*, 433.
Ueber Beri-Beri, Handlungen des Med. Kongresses in Berlin, Abt. XVI, Zweite Sitzung.

1892 De beteekenis van kalkzouten voor de stolling van het bloed, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, *9*, 73, 395.
Over de samenstelling van het fibrineferment, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, *9*, 293.
Ueber die Gerinnung des Blutes, Deutsche Med. Wochenschr. *18*, 1133.

1893 Onderzoekingen over het fibrineferment, Onderzoekingen, 4de reeks, *2*, 1.
Over het neerslaan van eiwitstoffen door natriumsulfaat, Onderzoekingen, 4de reeks, *2*, 278.
Over het „pepton" van Kühne, Onderzoekingen, 4de reeks, *3*, 173.
In memoriam Jacob Moleschott, Ned. Tijdschr. Geneesk. *29$^{I}$*, 741.
Over Kühne's pepton, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *1*, 168.
Ueber das Pepton Kühne's, Centralbl. Physiol. 7, 43.
Met G. C. J. Vosmaer, On Sollas' membrane in sponges, Onderzoekingen, 4de reeks, *3*, 185.

1894 Over de functie van het lymphoïde weefsel, Geneesk. Bladen, eerste reeks, p. 1.

1895 Over de betrekking van het fibrineferment van het bloedserum tot de nucleo-proteïde van het bloedplasma, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *3*, 272.
Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes aus dem Blutserum zum Nucleoproteid, welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist, Centralbl. Physiol. *9*, 102.
Louis Pasteur, De Gids, 4de Serie, *13$^{IV}$*, 299.

1896 Over een nieuwe bereidingswijze van pepsine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 5, 25; Onderzoekingen, 4de reeks, *4*, 170.

---

*) Onderzoekingen, gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtsche Hoogeschool.
Eerste Reeks 1848—1856, Tweede Reeks, 1867—1870, beide uitgegeven door F. C. Donders.
Derde Reeks, 1872—1889, uitgegeven door F. C. Donders en Th. W. Engelmann.
Vierde Reeks, 1891—1897, uitgegeven door Th. W. Engelmann en C. A. Pekelharing.
Vijfde Reeks, 1897—1918, uitgegeven door C. A. Pekelharing en H. Zwaardemaker.
Zesde Reeks, 1920—1928, uitgegeven door H. Zwaardemaker.
Zevende Reeks, 1932—1939, uitgegeven door A. K. M. Noyons.
Achtste Reeks, 1941— , uitgegeven door J. Jongbloed.

Over de betrekking van het fibrineferment uit het bloedserum tot de nucleoproteïde, die uit het bloedplasma bereid kan worden, Onderzoekingen, 4de reeks, *4*, 1.
Over het voorkomen van een nucleoproteïde in spieren, Onderzoekingen, 4de reeks, *4*, 185.
Ueber eine neue Bereitungsweise des Pepsins, Zeitschr. physiol. Chem. *22*, 233; Centralbl. Physiol. *10*, 696.
Ueber das Vorhandensein eines Nucleoproteids in Muskeln, Zeitschr. physiol. Chem. *22*, 245.

1897 Opmerkingen over het verschil tusschen levende en doode stof, Rectorale rede, Utrecht.
Hypothesen aangaande de scheikundige samenstelling der levende stof, Ned. Tijdschr. Geneesk. *33^I*, 669; Handelingen Ned. Natuur- en Geneesk. Congres te Delft, p. 20.
In memoriam Dr. S. K. Hulshoff, Ned. Tijdschr. Geneesk. *33^I*, 565.

1898 Voorbereidend Onderwijs, Ned. Tijdschr. Geneesk. *34^I*, 357.
Voorbereidend Hooger Onderwijs I, Ned. Tijdschr. Geneesk. *34^I*, 565.
Voorbereidend Hooger Onderwijs II, Ned. Tijdschr. Geneesk. *34^I*, 605.
Nieuwe onderzoekingen over maagsap, Album der Natuur, p. 129.
Met G. C. J. Vosmaer, Over het opnemen van voedsel bij sponsen, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *6*, 494.

1899 In memoriam Tjalling Halbertsma, Utrechtsche Studenten Almanak, p. 103.
Met G. C. J. Vosmaer, Over het opnemen van voedsel bij sponsen, Onderzoekingen, 5de reeks *1*, 1.
Met G. C. J. Vosmaer, De kraagcellen van sponsen, Onderzoekingen, 5de reeks, *1*, 31.
Eenige opmerkingen omtrent den tegenwoordigen stand der voedingsleer, Album der Natuur, p. 33.

1900 Met W. Huiskamp, Over de eiwitstoffen van de glandula thymus, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *9*, 368.
Samenwerking van de spijsverteringsorganen, Album der Natuur, p. 193.

1901 On the proteins of the glandula thymus, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *3*, 383.

1902 Het bindweefsel bij de oester, Onderzoekingen, 5de reeks, *3*, 227.
Mededeelingen over pepsine, Onderzoekingen, 5de reeks, *3*, 376.
Le tissue conjonctif chez l'huître, „Petrus Camper" *1*, 228.
Mitteilungen über Pepsin, Zeitschr. physiol. Chem. *35*, 8.
Over den invloed van alcohol op de afscheiding van maagsap, Ned. Tijdschr. Geneesk. *38^I*, 917.
In memoriam Prof. Rudolf Virchow, Ned. Tijdschr. Geneesk. *38^II*, 525.
In memoriam Barend Joseph Stokvis, Münch. Med. Wochenschr. *49*, 1920.
Over den invloed van alcohol op de gezondheid, Rede in den Volksbond tegen Drankmisbruik in 1902, gepubliceerd 1909.
Over pepsine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *10*, 450.
De volksvoeding en de accijns op suiker, uitgegeven door den „Anti Suiker-Accijns Bond", bij J. Kuiken Jzn., te St. Anna Parochie, ook bij J. H. de Bussy, te Amsterdam.

1903 De waarde van suiker als voedsel, uitgegeven door de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen, gedrukt bij S. L. van Looy, te Amsterdam.

Met W. Huiskamp, Over den aard van het fibrineferment, Onderzoekingen, 5de reeks, *4*, 451.
Met W. Huiskamp, Die Natur des Fibrinferments, Zeitschr. physiol. Chem. *39*, 22.
Ueber den Einfluss von mit Furfurol verunreinigtem Alkohol auf die Muskelarbeit, Onderzoekingen, 5de reeks, *4*, 147.
Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Absonderung des Magensaftes, Onderzoekingen, 5de reeks, *4*, 156.

1904 A propos de la pepsine, Arch. des sciences biologiques (Académie de Saint—Pétersbourg) *11*, 36 (Supplement Feestbundel voor I. Pawlow).
Het doctoraat in de geneeskunde, Ned. Tijdschr. Geneesk. *40^I*, 481.

1905 Aanteekeningen over pepsine, Onderzoekingen, 5de reeks, *5*, 284.
Over onze kennis van de waarde der voedingsmiddelen uit chemische fabrieken, Ned. Tijdschr. Geneesk. *41^II*, 111.
Met C. J. C. van Hoogenhuyze en H. Verploegh, De afscheiding van kreatinine bij den mensch, Onderzoekingen, 5de reeks, *6*, 210; Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *14^I*, 215.
Voordrachten over weefselleer, 1ste druk, Haarlem, de Erven F. Bohn.

1906 Schetsen uit het leven, door Dr. D. Huizinga, 3de druk, herzien door Dr. C. A. Pekelharing.
De rol van het vetweefsel bij de warmbloedige dieren, Album der Natuur, p. 241.

1907 De physiologie in Nederland in de laatste halve eeuw, Ned. Tijdschr. Geneesk. *51^I*, 8.
In memoriam W. Koster, Ned. Tijdschr. Geneesk. *51^I*, 65.
Over den invloed van alcohol op de cellen der maagkliertjes, Handelingen Elfde Vlaamsche Natuur- en Geneesk. Congres te Mechelen, p. 69; Onderzoekingen, 5de reeks, *8*, 290.
Met J. W. A. Gewin, De verhouding van pepsine tot chymosine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *16*, 268.

1908 Het verbruik van eiwit in het dierlijk lichaam, Ned. Tijdschr. Geneesk. *52^II*, 1663.
Ein Paar Bemerkungen über Fibrinferment, Biochem. Zeitschr. *11*, 1.
Een paar opmerkingen over fibrineferment, Onderzoekingen, 5de reeks, *9*, 1.
Eiwit als voedsel, Geneesk. Bladen, 13de reeks, p. 159.
In memoriam Dr. J. H. Gallée, Utrechtsch Jaarboekje.
Het verbruik van eiwit in het dierlijk lichaam, gepubliceerd in: Voordrachten, gehouden voor de medische en natuurphilosophische studenten der Universiteit van Amsterdam, uitgaande van de Vereenigde Secties voor wetenschappelijken Arbeid, gehouden 30 Oct. 1908, in de Aula der Universiteit van Amsterdam.

1909 Wettelijke regeling der vivisectie, De Gids *27^IV*, 328.
Rapport der blijvende commissie voor het praktische en het aanvullende geneeskundig onderwijs, benoemd door het Hoofdbestuur der Ned. Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, ingevolge het besluit der Algemeene Vergadering van Dinsdag, 10 Juli 1906, Ned. Tijdschr. Geneesk. *53^I*, 357.
Der Eiweiszverbrauch im Tierkörper, Zentralbl. ges. Physiol. und Path. des Stoffwechsels, Neue Folge, *4*, 289.

Toespraak, gehouden bij de opening van het 12de Nederlandsch Natuur- en Geneesk. Congres te Utrecht, Ned. Tijdschr. Geneesk. *53^I^*, 1244.
Met C. J. C. van Hoogenhuyze, Over de vorming van kreatine in de spieren bij den tonus en bij de verstijving, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *18*, 521; Onderzoekingen, 5de reeks, *11*, 1,
De herdenking van Charles Darwin, Ned. Tijdschr. Geneesk. *53^II^*, 1539.

1910 Met C. J. C. van Hoogenhuyze, Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre, Zeitschr. physiol. Chem. *64*, 262.
Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin, Centralbl. Physiol. *24*, 814.
Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin bei Säugetieren, Zeitschr. physiol. Chem. *69*, 395.
De afscheiding van buiten den darm om in het bloed opgenomen kreatine bij zoogdieren, Onderzoekingen, 5de reeks, *11*, 236.
Over den invloed van alcohol op het maagslijmvlies, Onderzoekingen, 5de reeks, *11*, 222.

1911 Met W. E. Ringer, Zur elektrischen Ueberführung des Pepsins, Zeitschr. physiol. Chem. 75, 282.
Met W. E. Ringer, Bijdrage tot de kennis van de beweging van pepsine in het electrische veld, Onderzoekingen, 5de reeks, *12*, 11.
Over den invloed van alcohol op het maagslijmvlies, Geneesk. Tijdschr. v. Ned.-Indië, Feestbundel, p. 85.
Een onrechtvaardig oordeel, Ned. Tijdschr. Geneesk. *55^I^*, 2109.
In memoriam Prof. Thomas Place, Ned. Tijdschr. Geneesk. *55^II^*, 689.
Over de afscheiding van kreatinine bij den mensch onder den invloed van spiertonus, naar proeven van J. Harkink, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *20^I^*, 178; Onderzoekingen, 5de reeks, *12*, 30.
Met J. Harkink, Die Kreatininausscheidung beim Menschen unter dem Einflusz vom Muskeltonus, Zeitschr. physiol. Chem. *75*, 207.

1912 Over den invloed van eenige anorganische zouten op de werking van pancreaslipase, Onderzoekingen, 5de reeks, *13*, 16; Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *21^I^*, 289.
Ueber den Einfluss einiger anorganischen Salze auf die Wirkung der Pankreaslipase, Zeitschr. physiol. Chem. *81*, 355.
Influence of some inorganic salts on the action of the lipase of the pancreas, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *15*, 336.

1913 Over de eischen door het menschelijk lichaam aan het voedsel gesteld, Rede, uitgesproken op het Congres voor Openbare Gezondheidsregeling, Tijdschr. Soc. Hygiëne *15*, 198.
Das Aktivieren von Blutserum, Zeitschr. physiol. Chem. *85*, 341.
Ueber die von Herrn Oskar Schultze behauptete Kontinuität von Muskelfibrillen und Sehnenfibrillen, Anat. Anzeiger *45*, 104.
De vorming van kreatine in de willekeurige spieren van gewervelde dieren bij den tonus, Ned. Tijdschr. Geneesk. *57^II^*, 623.

1914 Met C. J. C. van Hoogenhuyze, Ueber die Cammidgesche Pankreasreaktion, Zeitschr. physiol. Chem. *91*, 151.
Geneeskunde en Geneeskunst, Ned. Tijdschr. Geneesk. *58^I^*, 1885.
Het activeeren van bloedserum, Onderzoekingen, 5de reeks, *14*, 118.
Ueber den Einflusz von Phosphatiden auf die Blutgerinnung, Zeitschr. physiol. Chem. *89*, 22.

1915 Een paar opmerkingen over den strijd tegen het gebruik van opium in Nederlandsch-Indië, Vragen des Tijds *1*, 315.

Met C. J. C. van Hoogenhuyze, Over de reactie van Cammidge, Onderzoekingen, 5de reeks, *15*, 288.

Een woord van hulde aan Dr. E. D. Cartier van Dissel, Ned. Tijdschr. Geneesk. *59^I^*, 489.

In memoriam Dr. E. D. Cartier van Dissel, Ned. Tijdschr. Geneesk. *59^II^*, 713.

In memoriam Dr. J. F. Ph. Hers, Ned. Tijdschr. Geneesk. *59^II^*, 1727.

1916 In memoriam Iwan Petrowitsch Pawlow, Ned. Tijdschr. Geneesk. *60^I^*, 813.

Met C. J. C. van Hoogenhuyze, Over eenige nieuwe waarnemingen omtrent het verband tusschen den spiertonus en het gehalte der spieren aan kreatine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *24^II^*, 1577; Onderzoekingen, 5de reeks, *17*, 1.

In memoriam G. C. J. Vosmaer, Ned. Tijdschr. Geneesk. *60^II^*, 1269.

Aanwijzingen, die de voedingsleer aan de hand doet, om het gebrek aan levensmiddelen zoo min mogelijk schadelijk te doen zijn, Rede, uitgesproken op het Gezondheidscongres te Leeuwarden op 16 September 1916, Tijdschr. Soc. Hygiëne *18*, 229.

Met W. Schut, Onderzoek naar de voedingswaarde van geharde vetten, Chem. Weekblad *13*, 755; Onderzoekingen, 5de reeks, *17*, 26.

Met W. Schut, Examen de la valeur nutritive des graisses durcies, Arch. néerland. physiol. *1*, 635.

1917 Over de vraag, of naast pepsine een ander enzym, chymosine, moet worden aangenomen, Onderzoekingen, 5de reeks, *18*, 212.

Voordrachten over weefselleer, 2de druk, Haarlem, de Erven F. Bohn.

Ueber die Frage, ob neben dem Pepsin ein anderes Enzym, Chymosin, anzunehmen ist, Arch. ges. Physiol. (Plüger's) *167*, 254.

Franciscus Cornelis Donders, Rede, gehouden 27 Mei 1918 in de Aula der Rijksuniversiteit te Utrecht, Janus *24*, 1919.

1918 Toespraak, gehouden bij het afscheid van het onderwijs aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, Ned. Tijdschr. Geneesk. *62^I^*, 1680.

Prof. C. Winkler 25 jaar hoogleeraar, 20 September 1893 — 20 September 1918, Ned. Tijdschr. Geneesk. *62^II^*, 917.

1919 Some remarks on enzymes, Rec. trav. botan. néerland. *16*, 207.

1920 Jan Salie leeft nog, Vragen des Tijds *47*, 33 (onder pseudoniem Jan Vrijheid).

1921 In memoriam Hector Treub, Janus *25*, 51.

Geschiedenis van de Vereenigde Gods- en Gasthuizen te Utrecht van 1817—1917, Utrecht.

Over de beweging van pepsine in een al of niet eiwitbevattende gel van agar-agar, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *30*, 309.

On the movement of pepsin in a protein-containing or proteinfree gel of agar-agar, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam *24*, 269.

Rede, ter gelegenheid van de onthulling van het monument ter nagedachtenis van Prof. F. C. Donders, gehouden in het Groot-Auditorium der Rijksuniversiteit te Utrecht op 27 Mei 1918, ter gelegenheid van den 100sten verjaardag van Donders' geboorte, uitgegeven bij J. van Druten te Utrecht.

1922 F. C. Donders, Lebensbeschreibung und Rede bei der Enthüllung des Denkmals, Leipzig, Wilhelm Engelmann.

## DISSERTATIES, BEWERKT ONDER PEKELHARING.

1885 J. A. Ruys, Over de oorzaak van etteringen.

J. H. Hanken, Over eenige gevolgen van temporaire ligatuur van zenuwen.

1886 J. J. Scheltema, Over irritatie van bindweefselcellen bij ontsteking.

W. C. Mensonides, Over den invloed van actieve hyperaemie op den lymphstroom.

1890 J. H. Schuurmans Stekhoven, Over Saccharomyces kephyr.

1894 J. J. Frederikse, Over enkele vraagpunten betreffende fibrine en fibrinestof.

J. M. Croockewit, Over de kaken en speekselklieren van Hirudo medicinalis.

1895 H. W. F. C. Woltering, Over resorptie van ijzerzouten in het spijsverteringskanaal.

F. A. Lemaire, Over het voorkomen van melksuiker in de urine van kraamvrouwen.

1897 C. D. Cramer, Over het zoogenaamd thrombosine van Lilienfeld.

1900 W. Huiskamp, De eiwitstoffen der glandula thymus.

1901 W. R. H. Kranenburg, Over de zoutzuur- en de pepsine afscheidende cellen van de maagklieren.

K. H. L. van Klaveren, Over Arnold's neutrale haematine.

1902 L. Leignes Bakhoven, Over de afscheiding van oxaalzuur.

G. F. Rochat, Bijdrage tot het werkzaam bestanddeel der ricine.

1905 J. Ph. Staal, Over de moederstof van het zoogenaamd skatolrood in de urine.

P. W. C. M. Busch, Over de localisatie van het glycogeen bij enkele darmparasieten.

1908 H. Verploegh, De afscheiding van kreatinine en kreatine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden.

C. J. C. van Hoogenhuyze, De afscheiding van kreatinine en kreatine bij zieken.

J. W. A. Gewin, Over de verhouding van pepsine tot chymosine.

1909 E. H. B. van Lier, Over de interfibrillaire stof in de lederhuid bij zoogdieren.

1913 J. C. Beker, Het voorkomen van kreatine en kreatinine in het lichaam.

1915 L. J. Geselschap, Over de bepaling van het gehalte aan pepsine in natuurlijk en kunstmatig maagsap.

1916 H. G. Langemeyer, De bloedplaatjes van den mensch, hun aantal en de verandering bij verschillende ziekten.

1917 D. G. Cohen Tervaert, Bepaling van urinezuur in urine en bloed.

1918 J. W. Best, Bijdrage tot de kennis van de suikers van het bloed.